

ANNÉE 1970

N°

5

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ROUPRET, BERNARD,

EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

NÉ LE 7 FÉVRIER 1944 A BELLERIVE-sur-ALLIER

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**L'HÉPATO-TOXICITÉ DU PROTHIONAMIDE
EXISTE-T-ELLE ?**

(A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS)

PRÉSIDENT : MONSIEUR **M. CONTE, PROFESSEUR.**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551621_0015

ANNÉE 1970

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ROUPRET, BERNARD,

EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

NÉ LE 7 FÉVRIER 1944 A BELLERIVE-sur-ALLIER

—
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :
—

**L'HÉPATO-TOXICITÉ DU PROTHIONAMIDE
EXISTE-T-ELLE ?**

(A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS)



PRÉSIDENT : MONSIEUR **M. CONTE, PROFESSEUR.**



UNIVERSITE DE PARIS VI
F A C U L T E D E M E D E C I N E S t A N T O I N E

-:-:-:-

Professeurs Titulaires :

MM. ANDRE R.	Hématologie
BRISAUD H.	Pédiatrie
BROCARD R.	Médecine
BUGNARD L.	Biophysique
CAROLI J.	Médecine
CERBONNET G.	Chirurgie
CHERIGIE E.	Radiologie
CHIGOT P.	Chirurgie infantile
CONTE M.	Médecine
DAGUET L.	Bactériologie
DEBRAY J.	Médecine
FLABEAU F.	Chirurgie
GERBEAUX J.	Thérapeutique
GOSSET J.	Chirurgie
HUGELIN A.	Physiologie
LAPLANE R.	Pédiatrie
LELORIER G.	Obstétrique
LOEPER J.	Médecine -expérimentale-Immunologie
LOYGUE J.	Chirurgie
MAROIS M.	Histologie
MERGER R.	Obstétrique
MILHAUD G.	Biophysique

.../...

MM. NICK J.	Neurologie
ORCEL L.	Anatomie pathologique
PERRAULT M.	Médecine
POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
POLONOVSKI J.	Biochimie
RICHET G.	Néphrologie
WOLFROMM R.	Médecine

Professeurs sans chaire

-:-:-:-:-

MM. CHALUT J.	Radiologie	MM. LESTRADET H.	Pédiatrie
Mme CHAPUT A.	Stomatologie	PICARD J.	Biochimie
GIRARD F.	Physiologie	ROUX Ch.	Embryologie
GOLVAN Y.J.	Parasitologie		

Maîtres de Conférences

-:-:-:-:-

MM. AKOUN G.	Médecine	MM. GUIRAUDON G.	Anatomie
ARDAILLOU R.	Physiologie	HERMAN D.	Médecine
BAUX S.	Chirurgie	HUGUET Cl.	Chirurgie
BITKER M.	Urologie	JACQUILLAT Cl.	Hématologie
BOURY G.	Chirurgie	LASFARGUES G.	Pédiatrie
BRICOUT F.	Bactériol.Virol.	LEVY V.G.	Médecine
CATINAT J.	Médecine	MALAFOSSE M.	Chirurgie
CHEYMOL G.	Pharmacologie	MENSCH B.	Biophysique
CHOUARD Cl.	O.R.L.	MERY J.Ph.	Néphrologie
CLOAREC M.	Médecine	Mme MIGNON Fr.	Néphrologie
CONTAMIN F.	Médecine	PIERON R.	Médecine
COSCAS G.	Ophtalmologie	POULET J.	Médecine
DAUTRY P.	Chirurgie	RAMPINI Cl.	Biochimie
DELIGNE P.	Anesthésiologie	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
DOYON D.	Radiologie	ROLAND J.	Anatomie Patholog.
DRY J.	Médecine	SALAT J.	Obstétrique
DUHAMEL G.	Hématologie	SALMON Ch.	Hématologie
FOUET P.	Thérapeutique	SANTARELLI J.	Obstétrique
GAUTIER H.	Physiologie	WARGON H.	Médecine expérim.
GUILMET Cl.	Anesthésiologie	WEINMANN S.	Biochimie

.../...

Enseignants Associés

--:--:--:--:--

M.C.A. Associé - M.ELIAKIS Em. Médecine Légale

Enseignants Contractuels

--:--:--:--:--

A MES PARENTS

dont l'intelligence tendre et lucide est
mon meilleur soutien,
ce travail qui constitue l'achèvement de
leurs efforts.
Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

A MA SOEUR

A MON GRAND PERE

in mémoriam.

A MES GRAND MERES

A TOUS LES MIENS

AU DOCTEUR MICHEL CONTE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

qui nous a proposé le sujet de cette thèse et
qui nous a fait le grand honneur d'en accepter
la présidence

qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
notre profonde gratitude.

AU DOCTEUR J.C.BOGNEL

Ancien Chef de Clinique
Assistant des Hôpitaux de Paris

pour l'enseignement qu'il nous a prodigué et
l'exemple qu'il nous a donné

faible témoignage de notre reconnaissance, de
notre respect et de notre fidèle attachement.

Au Professeur Agrégé FOUET
Au Professeur Agrégé RAMBAUD
Au Docteur BODIN
Au Docteur CAPELLE
Au Docteur CHENISSE
Au Docteur LIGUORY
Au Docteur OPOLON

qui ont bien voulu nous aider dans l'élaboration
de cette thèse

en témoignage de notre gratitude.

A NOS MAITRES A LA FACULTE ET DANS LES HOPITAUX

Professeur J. GOSSET
Professeur R. KOURILSKY
Professeur M. LAMOTTE
Professeur J. CAROLI
Professeur R. ANDRE
Professeur A. MOZZICONNACCI
Professeur Agrégé J. DRY

Professeur C. BETOURNE
Professeur M. AUBRY
Professeur M. BOLGERT
Professeur M. PERRAULT
Professeur E. CHERIGIE
Docteur J. DUHAMEL

en témoignage de reconnaissance pour
leur enseignement.

AU DOCTEUR ET A MADAME L. GASCON

AU DOCTEUR P. GASCON

AU DOCTEUR M. MUNDREUIL

A TOUS MES AMIS.

L'HEPATO-TOXICITE DU PROTHIONAMIDE

EXISTE-T-ELLE ?

A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS.

Notre propos n'est pas ici d'apprécier l'efficacité thérapeutique du prothionamide, mais d'en étudier la toxicité hépatique chez l'homme, en cours de traitement, recevant des doses classiquement utilisées.

En effet, la tolérance des malades aux médicaments antituberculeux nouveaux est un point qui revêt une grande importance; les traitements devant associer plusieurs médicaments, et devant être poursuivis de façon très prolongée, la préférence sera donc donnée à ceux des médicaments qui, à activité égale, présenteront les moindres risques de toxicité et d'intolérance.

Evoqué à propos de l'observation de deux malades, le problème de l'hépatotoxicité du Prothionamide n'est pas nouveau, et si l'on reprend l'étude en détail des principales publications de résultats cliniques et de tolérance au prothionamide, on s'aperçoit qu'un bon nombre d'ictères ont été signalés au cours de tels traitements sans que la responsabilité du médicament soit formellement établie; il est, en revanche, des statistiques étendues dans lesquelles aucun ictère n'a été observé malgré quelques perturbations fonctionnelles hépatiques.

Notre but sera de tenter de faire le point sur la question, en reprenant les principales publications, et d'essayer d'inclure à nos conclusions les données de nos deux observations.

L E P R O T H I O N A M I D E

(ou 1321 Th)

(ou Tréventix)

: LE TREVENTIX :

Le Prothionamide (1321 Th) appartient à la série des thionamides isonicotiniques substitués sur le noyau, dont la synthèse a été effectuée en 1956 par Libermann et ses collaborateurs. Parmi les produits de cette série, le plus connu est l'éthionamide (1314 Th) ou Trécator.

- EFFICACITE THERAPEUTIQUE.-

1) Etude clinique.

Son efficacité thérapeutique est unanimement reconnue :

- a) - le poids augmente dans 75% des cas,
- b) - la température se normalise le plus souvent en moins de 15 jours,
- c) - la vitesse de sédimentation revient à la normale en quelques semaines,
- d) - la toux et l'expectoration disparaissent en deux à trois semaines.

2) Etude radiologique.

Le pourcentage des résultats radiologiques favorables évalué globalement, atteint 70% des cas, les résultats les meilleurs s'observant surtout :

- dans les tuberculoses limitées ou moyennement étendues;
- dans les tuberculoses non cavitaires.

3) Etude bactériologique.

Le Prothionamide a une puissante action stérilisante et le pourcentage des négativations obtenu au bout de 90 jours atteint en moyenne 80%.

...../.....

UTILISATION PRATIQUE.

1) Indications.

a) Formes chroniques et rechutes de tuberculose pulmonaire.

en association avec 1 ou plusieurs antibiotiques de relais.

b) Formes récentes de tuberculose pulmonaire.

l'association I.N.H. + I32I TH donne 99% de succès, et le Prothionamide évite l'apparition de résistance à l'I.N.H.

c) Traitement de consolidation.

en remplacement de la streptomycine et du P.A.S.

d) Primo infection de l'enfant.

surtout dans les formes à adénopathies médiastinales volumineuses.

e) Tuberculoses extra-pulmonaires.

qu'elles soient ostéo-articulaires, rénales ou cutanées.

2) Posologie.

La dose utile doit être atteinte par paliers progressifs en 6 à 8 jours :

a) chez l'adulte elle est habituellement de 500 mg/j. notamment quand le I321 Th est associé à l'I.N.H.

b) chez l'enfant la posologie est de 20 à 25 mg.j. et par kilog.de poids.

TOXICITE & TOLERANCE.

La tolérance clinique globale peut être considérée comme bonne; en effet, dans une étude de différents auteurs et portant sur 940 malades, le médicament a dû être arrêté pour intolérance chez 75 malades, soit 8% d'entre eux.

Le tableau suivant résumera les différentes expérimentations sur la tolérance digestive, neuropsychique, hématologique et rénale du produit.

:-----:				
:	:Tolérance digestive :Arrêt pour intolé:			
:	:Nombre de maladesParfaite:Imparfaite :rance digestive. :			
:	:-----:			
:	:	:	:	:
:	940	: 73,4%	: 19,2%	: 6,9%
:	=====:			
:	:Nombre de malades :		:Troubles psychi- :	
:	:	:	:ques notables. :	
:	:-----:			
:	:	:	:	:
:	633	:	:	: 2,5% (16)
:	:	:	:	:
:	:-----:			

En outre, aucune modification hématologique n'a jamais été observée.

Parmi les troubles cutanéomuqueux, c'est l'acné qui est le plus souvent citée et qui n'a jamais empêché la poursuite du traitement.

Nous essayerons de voir ce qu'il en est de la toxicité hépatique dans la suite de notre propos.

N O S O B S E R V A T I O N S.

Nous avons suivi le premier malade dans le service du Professeur CONTE, au cours de son séjour dans l'unité de soins intensifs du service.

1ère OBSERVATION.

Monsieur D..... Dover,
Peintre de 35 ans,
Sénégalais,
Vivant en France depuis 1964.

A) - Antécédents.

- Tuberculose pulmonaire (atteinte du sommet droit) découverte en juillet 1968,
- Le malade passe 10 mois en sanatorium,
- Il prend, depuis décembre 1968 :
 - 4 comprimés I.N.H.,
 - 2 comprimés 1321 Th.

B) - Le 27 Septembre 1969 :

- Apparition d'un ictère précédé, (dans les quelques jours précédents), d'une asthénie et d'une anorexie avec vomissements alimentaires,
 - les urines sont foncées,
 - les selles sont décolorées,
 - des signes négatifs : (Pas de température,
(Pas de prurit,
(Pas d'entéralgies,
(Pas de douleurs.

A l'examen :

- la rate n'est pas palpable,
- il n'existe pas d'hépatomégalie,
- il n'y a pas de douleur provoquée.

.../...

C) - Dans la nuit du 1er au 2 Octobre :

- le malade est très agité,
- présente un comportement atterrant,
- est complètement désorienté,
- la température monte à 38°2,
- à l'examen on ne retrouve aucun signe de localisation neurologique.

D) - Le 2 Octobre vers 15 heures :

- Apparition d'un coma vigile;
- Rythme ventilatoire 20/Mn,
- Tachycardie régulière à 120/Mn,
- Aucun signe de localisation,
- Hypotonie globale,
- Mâchonnements + +,
- Par contre, la matité préhépatique a disparu, sauf sur une petite bande de submatité de 2cm 1/2 de large, 1 cm au-dessous du mamelon.

- une électrophorèse faite ce jour montre :

- Albumine : 46 g/l.
- Alpha 1 : 4 g/l.
- Alpha 2 : 4 g/l.
- Beta : 7 g/l.
- Gamma : 24 g/l.

- les tests hépatiques :

- Mac Lagan : 38 U.V.
- Gros : 1,3 mc.
- Hanger + + + :
- Kunkel Phénol : 17 U.V.
- Cholestérol : 1,55 g/l.
- Bilirubinémie : 355 mg/ml.

A 20 heures, on pratique une exsanguinotransfusion qui n'apporte aucune amélioration, et ce n'est que l'augmentation des facteurs de la crase sanguine.

.../...

E) - Le 3 Octobre :

- 7ème jour de l'ictère,
- Second jour de gravité,
- A l'examen :
- le foie a complètement disparu ;
- R.O.T. membres inférieurs : absents,
- Hypotonie avec crises d'agitation,
- Pas de crises convulsives,
- La température est à 38°,

bien qu'il n'y ait aucun signe pulmonaire ni de complication veineuse du cathéter,

- Tachycardie à 120,
- le malade a uriné 200 cc en 6 h.
- il n'existe aucun signe de déshydratation extra

ni intra-cellulaire,

- E.E.G. est très altéré,
- vers 20 heures, le malade commence à s'encombrer

et on note une tendance à l'alcalose : Ph : 7,45;

- Hypokaliémie : 3 m E q.

- le traitement se borne à une réanimation uniquement symptomatique.

F) - Les 4 et 5 Octobre :

- le degré de conscience est le même,
- pas d'hyperventilation,
- la tachycardie est à 130,
- le traitement reste à base de glucosé, de potassium

et d'hémisuccinate.

G) - Alors que l'état demeurerait stationnaire, le 6 Octobre; est apparu une polypnée importante et le 7 Octobre vers 9 h. du matin est apparu une aggravation brutale du coma avec :

- tachycardie et troubles du rythme,
- hyperventilation,
- encombrement broncho-pulmonaire,

qui devaient entraîner l'exitus à 11 h. du matin.

.../...

H) - Il y eut opposition pour la vérification.

I) - Une ponction biopsie transpariétale fût pratiquée 20 heures après le décès :

- le parenchyme hépatique était très largement détruit,

- on trouvait quelques lobules en voie de nécrose aigüe et surtout des plages étendues de sclérose jaune remplaçant totalement le parenchyme.

J) - La culture de lymphocytes fut également ininterprétable, car il y avait dans tous les tubes une lyse totale de tous les leucocytes, attribuée probablement aux divers troubles métaboliques présentés par le malade et, en particulier à l'hyperbilirubinémie.

K) - Les tableaux suivants résument les différents examens pratiqués quotidiennement chez ce malade au cours de son hospitalisation.

-:-:-:-:-

H E M O S T A S E .

	Plaquette	Rétraction	Taux de	Proconver	Accélé-	Fibri-
		du caillot	Prothom:	tine.	rine.	nogène.
						:1,90g
2-X-69	220.000	Diminuée	10%	10%	16%	(nle 2
						:à 4).
2-X-69						
après ex-						
sanguine.	220.000		60%	50%	75%	
3-X-69	180.000	Diminuée	45%	24%	28%	:2,90
4-X-69	170.000	Diminuée	24%	11%	17%	:1,70
5-X-69	130.000	Normale	30%	10%	23%	:1,50
6-X-69	110.000	Diminuée	23%	10%	10%	:1,30

.../...

M A S S E S A N G U I N E

	Normale	2-X-69	3-X-69	4-X-69	5-X-69	6-X-69	
Volume	:	:	:	:	:	:	:
sanguin	:	:	:	:	:	:	:
total	4.150	3.400	2.900	3.100	3.050	3.050	:
Volume	:	:	:	:	:	:	:
plasmati:	:	:	:	:	:	:	:
que total	2.550	2.050	1.750	1.800	1.800	1.750	:
Volume	:	:	:	:	:	:	:
globulai:	1.600	1.350	1.150	1.300	1.250	1.300	:
re total:	:	:	:	:	:	:	:

.../...

G A Z D U S A N G.

:-----:					
:	:Normale :	2-X-69 :	3-X-69 :	4-X-69 :	6-X-69 :
:-----:					
: Sa O2 mm Hg	: 95,98 :	- :	- :	- :	- :
:-----:					
: Pa O2 mm Hg	:80 à 99 :	94 :	95 :	98 :	89 :
:-----:					
: Co2 total plas-	:	:	:	:	:
: ma.	:53 à 60 :	52,4 :	71,8 :	63,5 :	52,3 :
:-----:					
:Bicarbonate MEQ	:23 à 25 :	22,3 :	30,9 :	27,3 :	22,4 :
:-----:					
:P a CO2 mm Hg	:36 à 44 :	40 :	45 :	38,5 :	33,5 :
:-----:					
: P H	: 7,38 :	7,36 :	7,45:	7,47:	7,44:
: -	: 7,42 :	:	:	:	:
:-----:					
: H T	:42-48 :	- :	45 :	48 :	49 :
:-----:					

.../...

A U T R E S E X A M E N S

:	:	:	:Ammonié-	:	:	:	:
:	: Urée	:Glycémie:	mie/100ml	Calcémie:	S G O T:	S G P T	:

:1-X-69	: 0,25	: 0,70	:330 Gam-	: 105 mg.:	-	: 432	:
:	:	:	:ma.	: /1.	:	:	:
:	:	:	:T=70 Gam:	:	:	:	:
:	:	:	:ma.	:	:	:	:

:2-X-69	: 0,30	: 1,25	:350 Gam.:	: 115 mg.:	470	: 270	:
:	:	:	:ma.	: /1.	:	:	:

:3-X-69	: 0,15	: 1,80	:300 Gam-	: 96 mg.:	324	: 144	:
:	:	:	:ma.	: /1.	:	:	:

:4-X-69	: -	: -	:290 Gam.:	: 105 mg.:	-	: -	:
:	:	:	:ma.	: /1.	:	:	:

:5-X-69	: 0,25	: 1,80	: -	: -	: 350	: 140	:

:6-X-69	: 0,25	: 1,40	:225 Gam.:	: -	: -	: 135	:

:7-X-69	: -	: -	:150 Gam.:	: -	: -	: -	:

.../...

I O N O G R A M M E S S A N G U I N S.

	: Cl MEG.	: R A Vol.	: Na MEG.	: K.MEG.
1-X-69	97	68	I38	3,6
2-X-69	99	44	I35	3,2
	96	64	I40	2,8
3-X-69	96	58	I40	3,1
	I04	54	I44	4,5
5-X-69	I00	55	I44	5,9
	I06	56	I44	3,8
6-X-69	I07	39	I46	6,8
7-X-69	I07	58	I45	4,8

.../...

P H O S P H A T A S E S.

:-----: :-----: :-----: :-----:			
:	:	:	:
:	:	Phosphatases alcalines	Phosphatases acides :
:	:	:	:
:-----: :-----: :-----: :-----:			
:	:	:	:
: 1-X-69	: 2I U K	:	: 8,5 :
:	:	:	:
:-----: :-----: :-----: :-----:			
:	:	:	:
: 2-X-69	: 2I U K	:	: 5,5 :
:	:	:	:
:-----: :-----: :-----: :-----:			

.../...

2 éme OBSERVATION.

Nous remercions ici le Professeur CAROLI qui a bien voulu accepter de nous laisser consulter le dossier de ce malade.

Monsieur M.....J.C.

Homme de 26 ans,

Suivi, depuis Mars 1967, dans le service du Professeur BARIETY pour :

- Tuberculose ganglionnaire jugulo carotidienne bilatérale apparue en décembre 1966 avec atteinte pulmonaire bi-apicale.

A été traité par :

- I.N.H. (600 mg./j.)

- Trévintix (3 comp./j.)

- P.A.S. - I V.

- Betnesol (2 mg/j.).

- Ce traitement est jusqu'à lors bien toléré,

- Les S.G.P.T. dosées le 14 avril 1967 étaient à 21.U.

Karner.

- Le malade sort du service du Professeur BARIETY le 28 Avril 1967 poursuivant son traitement par :

- Prothionamide,

- I.N.H.

- Le P.A.S. - I.V. étant rapidement interrompu à la sortie du sanatorium (Mai 1967).

Vers le 10 Juin 1967 apparaissent :

- une asthénie importante,

- une anorexie avec vomissements,

- des céphalées,

.../...

- un prurit fugace,
- des douleurs abdominales diffuses,
- il n'y a pas d'entéralgies,
- ni éruptions cutanées.

Huit jours plus tard :

- apparition d'un ictère,
- avec somnolence et accentuation de l'asthénie.

Mais ceci n'empêche pas le malade de rentrer seul, au volant de sa voiture, du Midi de la France à Paris.

Le 21 Juin 1967 :

- Réhospitalisation chez le Professeur Bariéty,
- et l'on est alors en présence d'un malade :
- conscient mais fatigué,
 - ictérique,
 - nauséux,
 - et d'une bradycardie autour de 50.

Le 24 Juin 1967 :

Alors que survient une torpeur permanente, des nausées perpétuelles accompagnées de vomissements,

Les examens biologiques (cf.tableaux) montrent :

- transaminasémie : 760 U.Karner.
- Taux prothrombine effondré à 17%.

Les douleurs abdominales s'accroissent spontanément et au palper :

- Le foie est encore perçu.

.../...

Le 26 Juin :

- La conscience semble s'améliorer.

Le 27 Juin :

- La somnolence et la torpeur reviennent, alternant avec une agitation intense,
- la limite supérieure du foie semble s'abaisser à la percussion.

Le 28 Juin :

- le malade est en coma carus,
- le foie n'est plus perçu.

Du 24 Juin au 26 Juin : la thérapeutique est devenue :

- éthionamide I.V. (à la place du Tréventix)
- Streptomycine I.M. (lg/j.)
- I.N.H. : V.B. (700 mg/j.)
- Extraits de foie,
- Rocmaline I.V.
- Betnesol V.B. (4 mg/j)
- Vitamines B 6 et C.

28 Juin 1967 :

Hospitalisé dans le service du Professeur CAROLI,

- le malade présente un ictère peu intense,
- des hématomes avec saignements prolongés aux points de piqûre,
- un foetor hépaticus.

Il s'agit d'un coma calme avec :

- Réactions non coordonnées aux stimuli-douloureux,
- Mais : ouverture des yeux,

.../...

- myoclonies,
- R.O.T. vifs,
- Ebauche Babinski à gauche,
- Mouvements d'extension pronation,
- Les réflexes photo-moteurs et la réaction à l'effleurement des cils sont conservés.

- Le foie : qui n'est pas palpable,
est à peine percevable sur une hauteur de 1 centimètre.

- Le tableau biologique est typique
- Transaminases abaissés depuis l'épisode initial à 225 U. Frankel,
- Coagulation effondrée (P.A.C.: 42 %)
- Ammoniémie : 340 Gamma,
- Elévation importante de la pyruvicémie (49 mg.%),
- Elévation de la lactacidémie (45 mg%),
- le cholestérol est encore à 1,40 g/l.
- l'E.E.G.

montre une altération générale du tracé avec un delta lent sans allure épileptogène.

Il existe une alcalose avec P.H. : 7, 4.

R.A. : 32,5 m E q.,

alors que la Pa CO₂ est normale.

- D'emblée, est mise en route une perfusion de coenzyme A et une seconde perfusion est passée dans la soirée.

Le lendemain : 29-6-67 :

- l'état s'aggrave dans la journée,
- le foie n'est même plus percevable,
- l'hyperventilation apparaît.

.../...

- Dans l'après-midi, survient brutalement un collapsus avec arrêt de la diurèse qui cède à la perfusion de 400 cc. de sang en 30 minutes environ,

- le P.A.C. est inférieur à 30 %,

- l'alcalose persiste,

- on décide alors de passer trois perfusions de coenzyme A/24 h. (avec, comme d'habitude, acide lipoïque, D.P.N. et co-carboxylase),

- et également de combattre l'alcalose par une perfusion de L.Arginine,

- la baisse à 1,45 mg% de la pyruvicémie semble d'assez bonne augure.

- Le 30 Juin :

L'état s'aggrave dans la journée :

- la réaction à l'effleurement des cils et les réflexes cornéens et photo-moteurs disparaissent,

- il y a une mydriase intermittente,

- les réactions aux stimuli-douloureux deviennent presque nulles.

- l'E.E.G. montre un tracé plat avec un rythme de base extrêmement discret persistant et une réaction à peine décelable aux bruits et aux stimuli-douloureux.

- la remontée à 2,6 mg.% de la pyruvicémie s'effectue malgré la poursuite de trois perfusions de coenzyme A/jour.

- la coagulation est un peu améliorée, mais depuis la veille, le malade reçoit des injections I.V. de P.P.S.B. toutes les huit heures.

- Le 1er Juillet 1967 :

- vers 16 heures, l'état semble s'améliorer légèrement avec réapparition du réflexe photo-moteur et de réactions coordonnées aux stimuli-douloureux.

.../...

- En même temps, la lactacidémie chute franchement pour la première fois et la pyruvicémie n'est plus qu'à 1,38 mg (cf.tableau),

-l'alcalose commence à se réduire,

-on ne pratique plus que deux perfusions de coenzyme A/j.

- Le 2 Juillet :

- Dans la matinée, le malade est agité, les réactions aux stimuli-sont coordonnées;

- il existe même une ébauche d'ouverture des paupières au commandement,

- Dans l'après-midi, le malade se réveille, agité, désorienté, mais cohérent.

- Le 3 Juillet :

Malgré une vive agitation qui nécessitera l'administration de 60 gouttes d'Halopéridol faible pour la journée, le malade est

- parfaitement conscient,

- orienté,

- effectue un calcul mental simple,

- demande même à lire.

Le foie est percutable sur Trois centimètres environ.

- l'acide lactique est normal,

- la pyruvicémie est à 1,17 mg %,

- l'amélioration de l'E.E.G. est spectaculaire.

Dés cette date, s'amorce une hypoprotidémie majeure avec chute de l'albuminémie à 27 puis 24 g/l.

Depuis le 29 Juin, le cholestérol (cf.tableau) avait chuté progressivement à 1 g.puis à 0,70 g/l. et s'y maintenait.

L'évolution continuant d'être favorable, les perfusions de coenzyme sont arrêtées.

.../...

Dés le réveil du malade on est frappé par une diminution de la force musculaire des releveurs de la main des deux côtés.

Au membre supérieur droit, cette paralysie radiale va régresser alors qu'à gauche, elle va en s'accroissant. Elle est attribuée à la contention qu'a enduré le malade pendant son coma.

- A partir du 8 Juillet :

apparaît l'habituel syndrome entéropéritonéal :

- pas de fièvre,
- ni douleurs,
- constitution d'un tympanisme,
et d'une ascite riche en polynucléaires, mais sans germe.

- Le 12 Juillet :

on entreprend une rééducation kinésithérapique de son bras gauche.

- 21 juillet : laparoscopie.

- a)-lobe gauche est légèrement atrophique, son bord très tranchant, l'angle interne petit, de surface lisse, de teinte claire saumon, mais avec quelques marbrures foncées à reflets verts,
- b) Lobe droit, de volume sensiblement normal, semble légèrement atrophique au niveau de l'angle interne et au contraire hypertrophique dans sa partie externe où son bord est nettement arrondi,
Sa surface, plus irrégulière qu'à gauche, n'est cependant pas nodulaire.
Sa teinte rappelle celle du côté gauche, mais les marbrures foncées vertes sont d'autant plus nombreuses que l'on s'écarte vers la région externe où le foie est nettement cholestatique.
- c)-La vésicule est un peu grosse, en position oblique, le tout permettant de conclure à une atrophie post-hépatitique nette sur le bord antérieur du lobe gauche avec régénération d'autant plus marquée que l'on se dirige vers la droite.

.../...

- Le 24 Juillet :
- Hypocholestérolémie,
- Hypoprotidémie (existent toujours).
- Ascite infectée.

Ce malade sort du service le 31 Août pour aller à Villiers/Marne, où il continua un traitement d'Isoniazide et de Streptomycine, (pendant 5 mois: 130 g. Strepto -89, 1g Iso.)

- 24 Janvier 1968 :
- (- Gros : 2,9
- TESTS HEPATIQUES: (- Hanger : +
- (- Mac Lagan : 37 U.V.
- (- S.G.P.T. : 5 O.U.

Réduction en densité et taille des nodules flous biapicaux.

27 Février 1968 : Retour chez le Professeur Caroli pour bilan.

- Scintigraphie hépatique à l'or colloïdal,
montre un petit lobe droit assez développé. L'ensemble paraît homogène et les contours sont réguliers. La rate est visible, mais l'index F.E.H.S.P. égal à 0,11 n'est pratiquement pas augmenté.

- Bilan hépatique :
- Protides totaux : 88 g/l.
- Albumine : 47,1
- Alpha 1 : 2,3
- Alpha 2 : 7,5
- Bêta : 13,2
- Gamma : 19,2
- Thymol : 20
- Hanger : + +
- Burstein : 50
- Gros : 1,70 (BC pyruvique)
- Kunkel : 72 (AC lactique)

- Electrophorèse :

- augmentation nette des I g G, plus modérée des I g A et IgM. (anomalies inflammatoires modérées, les signes d'atteinte cellulaire sont assez limités.

.../...

Un test de transformation lymphoblastique au tréventix est pratiqué et reviert négatif.

Malheureusement, le malade refuse une nouvelle laparoscopie.

- Revu le 5 Mars 1968, pour un complet Vergoz :

- Temps saignement sup. IO'
- 220.000 plaquettes,
- Rétraction du caillot normale,
- Taux Prothrombine : 75%,
- Proconvertine : 65%,
- Pro.Accélérine : 60%,
- Facteur VIII : 80%,
- Facteur IX : 65%,

EN RESUME :

Chez un tuberculeux traité par, I.N.H., Trévintix, P.A.S., survient un syndrome préictérique (asthénie, anorexie, vomissements, céphalées; prurit fugace, douleurs abdominales diffuses) suivi peu de temps après d'une somnolence avec accentuation de l'asthénie, de nausées, vomissements, et d'un ictère généralisé, auxquels fait suite un coma hépatique grave qui régressera sous coenzyme A.

L'évolution totale a duré 22 jours, le coma a duré 8 jours.

L'intervalle Ictère-Coma a été de 6 jours.

-:-:-:-:-:-:-:-

BILAN DES ENTREES & SORTIES.

ENTREES:	28/6	29/6	30/6	1/7	2/7	3/7	4/7	5/7
C O A	2	3	3	5	2	1	1	1
Eau	1300	2500	2150	3250	3500	1750	1750	2500
Sang		600		400				
Glucose	90	172	133	287	375	162	164	125
ClMFq	40	246	199	154	118	108	92	
N a		51,6	24,4	84,5	68,8	63,8	52,7	
K.	40	80	60	70	50	40	40	
SORTIES:								
Diurèse	700	1250	1000	2110	1775	2500	1600	1850
Urée	11	13,5	20	42	25,4	23,5	14	
Na	53	120	22	100	61	185		
K	25,4	42	36	117	73	126		
Pertes	800	1000	1100	1000	800	800	800	
BILAN:								
Eau	-200	+250	+150	+150	+925		-650	
Na	-53	-68,4	+2,4	-15,5	+7,8	-117,4		
K	+14,8	+38	+2,4	-47	-23	-86		

G A Z D U S A N G.

	: 28/6	: 29/6	: 30/6	: 1/7	: 2/7	: 5/7	: 7/7	
P O2	: 82	: 74	: 86	: 101	: 103		: 98	
P CO2	: 44,5	: 38	: 36,5	: 33	: 36		: 32,5	
CO3 H	: 32,5	: 28	: 29	: 21,6	: 26,9		: 24,7	
H.T.	: 47%	: 47%	: 46,5	: 45	: 42		: 40%	
P.H.	: 7,69	: 7,5	: 7,52	: 7,47			: 7,5	
T).	: 37°5	: 38°2	: 38°9	: 38	: 36°5		: 37°2	: 37°4

.../...

CONSTANTES SANGUINES.

	28/6	29/6	30/6	1/7	2/7	4/7	7/7	10/7
Urée	0,70	0,40	0,55	0,55	0,40		0,30	0,2
Glycémie.	0,80		1,65					
Na	150	141	143	147	147	140	140	140
K.	4,40	4,20	4,70	4,90	3,30	3	4	3,3
Cl	99	103	110	112	113	104	100	92
CO ₂ H	32,50	28	29	21,60	26,90		24,70	
P H.	7,49	7,50	7,50	7,47	7,50			
P C O ₂	44,50	38	36,50	33	36			
N H ₃	340		250	250	150		200	150
Acide lactique	45	35	35	20,60	17,60	17,10	11,80	
Acide pyruvique	2,90	1,45	2,06	1,38	1,17	0,69	0,69	
L.P.	15,50	24,10	16,90	14,90	15	24,80	17,10	

.../...

SURVEILLANCE DE LA COAGULATION.

	28/6	29/6	30/6	1/7	2/7	3/7	4/7	5/7	10/7	13/7
Tests :	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
de :	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
Quick. :	I2%	II%	I9%	I7%	20%	20%	20%	22%	I7%	2I%
I I :	I0%	infI0%	22%	32%	33%	33%	33%	I8%	I7%	I6%
V :	22%	20%	I9%	I7%	23%	25%	I7%	3I%	32%	3I%
V II :	infI0%	infI0%	I4%	I8%	I7%	I5%	23%	I5%	I3%	2I%
Fibri- :	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
ogène :	0,78	:	:	:	:	:	:	:	:	1,3g
Pla- :	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
quette :	220000	2I0000	200000	:	I50000	:	II0000	:	:	90000
Apport :	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
de :	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
sang. :	600cc	:	:	:	:	:	:	:	:	:
P.P.S. :	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
B. :	2	3	3	2	:	:	:	:	:	:

.../...

FONCTIONS HEPATIQUES.

	24/6	28/6	30/6	1/7	2/7	5/7	12/7	18/7	14/8
Matité	:	:	:	:	:	:	:	:	:
hépatiq.	normal	1cm:	:	:	+1cm:	+8cm:	:	:	:
S.G.P.T.	760	225	175	200	175	:	125	230	:
S.G.O.T.	410	:	:	:	:	:	:	:	:
Bilirubi-	:	:	:	:	:	:	:	:	:
némie.	120	318	240	250	280	240	230	210	:
Cholest.	:	:	:	:	:	:	:	:	:
total.	1,8:	1,4:	1	1,1:	:	0,7:	:	0,6:	:
Protid.:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
totaux.	:	:	61	:	:	53	53	57	69
Albumine:	:	:	27	:	:	24	20	31	35
Globuli-	:	:	:	:	:	:	:	:	:
ne.	:	:	34	:	:	29	33	26	34
Phospha-	:	:	:	:	:	:	:	:	:
tases al.	:	:	:	:	:	:	:	:	:
calims	:	12	:	:	:	:	19	:	:
B.S.P.	43%	:	:	:	:	:	:	63%	:
:	37%	:	:	:	:	:	:	39%	:

.../...

FONCTIONS RENALES.

	28/6	29/6	30/6	1/7	2/7	3/7	4/7	7/7	21/7	26/7
Diurèse:	700	1250	1000	2110	1775	2500	1600	1700	1500	800
Anurie	Transi	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	toire:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
Urée	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
sang.	0,70	0,40	0,55	0,55	0,40	0,30	0,35	0,30	:	0,2
Urée u-	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
rinaire:	11 g	13,5	20	42	25	23	14	10	:	9
Sonde à:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
demeure:	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Compli-	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
cations:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
de son-	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
de.	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:

.../...

Les hépatites médicamenteuses ont pris actuellement une place importante dans le diagnostic des ictères par répétition.

Les substances qui peuvent léser le foie sont de 2 types :

- les unes, sont des toxiques vrais (CC 14 par exemple);
- les autres, sont utilisées en thérapeutique et peuvent occasionnellement créer des lésions hépatiques; le foie jouant un rôle important dans le métabolisme des médicaments, est particulièrement exposé.

A) - COMMENT PORIE-T-ON LE DIAGNOSTIC D'HÉPATITE MÉDICAMENTEUSE ?

Une des caractéristiques principales des hépatites médicamenteuses semble être l'absence de certitude étiologique; en effet, une coïncidence est toujours possible, et une hépatite virale peut survenir au cours de n'importe quelle thérapeutique sans que celle-ci soit responsable; il peut s'agir (et surtout pour les antituberculeux qui nous préoccupent) d'hépatite d'inoculation, liée aux injections mais non à la drogue.

En pratique, il faudra accepter avec une très grande réserve le diagnostic d'hépatite médicamenteuse lorsque seront associées les conditions suivantes :

- ictère simulant une hépatite virale;
- médicament soupçonné n'ayant été que rarement incriminé à l'origine des lésions hépatiques;
- médicament administré par voie parentérale;
- existence d'aucun signe associé d'intolérance.

Bien entendu, le diagnostic évoqué, persistent encore d'autres difficultés :

- l'ictère peut être dû à une hyperhémolyse,
- si plusieurs médicaments ont été administrés en même temps, quel est le rôle de chacun d'eux ?
- l'atteinte hépatique est-elle due à la drogue administrée ou à la maladie traitée ?

.../...

B) - PAR QUEL MECANISME LES DROGUES PEUVENT-ELLES LESER LE FOIE ?

Le mécanisme peut être triple.

1) - Toxicité vraie :

dont les critères essentiels sont :

- possibilité de reproduction expérimentale,
- parallélisme entre la gravité des lésions hépatiques et la posologie ou la durée du traitement,
- anomalies histologiques toujours identiques pour un même produit.

2) - Idiosyncrasie.

ou susceptibilité individuelle et les critères de l'hyper-sensibilité sont les suivants :

- faible fréquence des accidents,
- imprévisibilité des accidents,
- impossibilité de reproduction expérimentale,
- survenue possible plusieurs semaines après arrêt de la drogue,
- association fréquente de nombreux signes d'intolérance:
 - éosinophilie sanguine,
 - prurit,
 - éruption cutanée,
 - fièvre,
 - adénomégalies,
 - protéinurie.
- la réadministration du médicament entraîne habituellement une récurrence (clinique et biologique),
- mais, peut être, aussi, bien tolérée.

3) - Anomalies du métabolisme des drogues.

Elles semblent liées à des facteurs génétiques; le métabolisme des drogues est, en effet, sous la dépendance d'enzymes micro-somales; s'il existe des anomalies de ce métabolisme, elles ont pour conséquence l'apparition d'une concentration sanguine anormalement élevée de la drogue administrée, favorisant sa toxicité hépatique (ou extra-hépatique).

.../...

C) - CLASSIFICATION DES HEPATITES MEDICAMENTEUSES.

Il est habituel d'en distinguer 2 grands types qui schématiquement s'opposent :

1) - Hépatites cytolytiques (ou hépatite toxique).

Elles réalisent le tableau clinique et biologique d'une hépatite virale, ce qui rend leur diagnostic délicat;

a) - Cliniquement :

- phase préictérique de quelques jours avec asthénie, anorexie, nausées; vomissements, enrichie parfois de signes cliniques dont l'origine toxique ou allergique est vraisemblable, (manifestations cutanées, urticaire, prurit).
- l'ictère est apyrétique d'intensité variable, avec une hépatomégalie un peu douloureuse,

b) - Biologiquement :

- syndrome de rétention biliaire :
 - hyperbilirubinémie,
 - hypercholalémie,
 - hyperphosphatasémie.
- syndrome d'insuffisance cellulaire,
 - chute de l'albuminémie,
 - chute cholestérol estérifié,
 - chute complexe prothrombique,
- syndrome de cytolyse :
 - augmentation du fer sérique,
 - élévation précoce des S.G.P.T.
 - accélération de la V.S.G.
- syndrome d'inflammation mésentérique,
 - positivité des tests de floculation,
 - augmentation des gamma-globulines;
- élimination B.S.P. précocement perturbée.

c) - Evolution :

bénigne dans le plus grand nombre des cas, la proportion des formes graves est ici relativement élevée et l'exitus survient dans un tableau d'atrophie jaune aiguë.

.../...

d) - anatomiquement :

- foyers de nécrose disséminés et inflammation périportale,
- signes de stage biliaire coexistant avec des signes de nécrose,
- stéatose d'importance variable.

2) - Hépatites cholestatiques.

Elles présentent le tableau d'un ictère par rétention mais certains signes plaident en sa faveur :

- l'interrogatoire, recherchant la prise d'une drogue réputée ictérogène,
- la précession ou l'association de rashes, de fièvre, de prurit, d'arthralgies,
- l'éosinophilie sanguine,
- l'absence de grosse vésicule,
- la non élévation du cholestérol sanguin,
- le temps normal d'apparition de la B.S.P. dans la bile,
- l'élévation modérée des transaminases,
- l'éventuelle récidence à la réadministration,
- l'évolution bénigne en règle,
- l'histologie remarquablement uniforme pour tous les auteurs (stase biliaire à prédominance centro-lobulaire, caractérisée par des bouchons biliaires dans les canalicules et des dépôts pigmentaires dans les cellules de Kupffer et les hépatocytes.

3) - Formes mixtes.

Il existe d'authentiques formes mixtes où s'associent des signes de cytolyse et de cholestase.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

D I S C U S S I O N

à propos

de nos observations.

Ces deux cas d'ictères nous amènent à discuter la toxicité hépatique du ^{132}I Th. En effet, un certain nombre d'arguments paraissent en faveur d'une hépatite toxique :

- 1) - nous n'avons pas de notion de contagion aussi bien pour l'observation n°1 que pour l'observation n°2.
- 2) - Les accidents sont survenus au bout d'un certain laps de temps :
 - 16 mois pour le 1er malade qui a ainsi reçu en tout, à raison de 500 mg/j. une dose totale de 240 g. de Prothionamide;
 - 7 mois pour le 2ème malade qui, à raison de 750 mg/j. a reçu une dose totale de 158 g. de prothionamide.
- 3) - Des manifestations d'intolérance (frissons, nausées, prurit fugace) ont, dans les deux cas, précédé l'apparition de l'ictère;
- 4) - Nous n'avons pas constaté de modifications de V.S.G.
- 5) - l'ictère a été apyrétique dans les deux cas,
- 6) - sur le plan biologique, la 1ère observation revêtait plutôt un caractère de cytololyse tandis que la seconde avait un aspect mixte (cholestatique et cytolytique). Nous avons vu que l'étiologie toxique est fréquente dans ces formes d'ictères.

Pouvons-nous affirmer formellement qu'il s'agisse d'hépatites toxiques dues au Prothionamide ?

- 1) - dès l'apparition des troubles, le prothionamide a été supprimé et n'a jamais été repris ultérieurement, ce qui aurait pû fournir des indications utiles;
- 2) - Comme beaucoup de tuberculeux, nos malades étaient poly-médicamentés et nous ne pouvons éliminer l'action toxique éventuelle d'un autre produit,

.../...

- 3) - Nous ne pouvons, non plus, écarter le rôle des longues séries d'injections qui favorisent l'hépatite par inoculation,
- 4) - l'étude histologique nous a montré des lésions d'intoxication cellulaire, mais sans pour cela incriminer formellement la thérapeutique,
- 5) - Biologiquement, nous ne disposons pas de réaction spécifique et nous savons quelle valeur accorder à la culture des lymphocytes quand elle revient négative.

En fait, nous n'avons pas la possibilité d'affirmer de façon formelle la responsabilité du prothionamide dans la survenue de ces deux hépatites, aussi allons-nous essayer de nous faire une idée plus large au vu de la littérature française et étrangère sur ce sujet.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

LE I32I TH. EXPERIENCE DE 100 CASpar M. BARIETY, R. RULLIERE et R. HAIAT.

-:-:-:-:-

Cette étude a très spécialement retenu l'attention des auteurs, car il apparaissait que la seule controverse concernant le I32I Th. était celle de la toxicité hépatique.

Parmi les 100 malades, 27 ont eu, avant ou pendant le traitement, des anomalies du "complet hépatique" ou des transaminases.

Pour 21 d'entre eux, ces perturbations sont apparues sous traitement, pour les 6 autres, elles étaient patentes avant le traitement.

Dans 21 des cas, le "complet hépatique" ou les transaminases normaux au départ, se sont modifiés. Les perturbations ont porté :

- 7 fois sur le test de Hanger,
- 7 fois sur le test au thymol et
- 13 fois sur les transaminases.

Il convient d'insister sur le fait que 15 fois sur 21, la perturbation n'a porté que sur un test, et qu'au maximum ils n'ont observé que deux anomalies biologiques couplées.

En définitive, l'anomalie la plus habituelle a été la hausse toujours transitoire des transaminases, habituellement des deux transaminases avec le plus souvent un chiffre un peu plus élevé pour les S.G.O.T. que pour les S.G.P.T. Une fois, les SGPT ont dépassé 300 unités, montant au 30^e jour à 1200, mais revenant à 570 au 45^e jour, à 14 au 60^e jour, à 7 au 75^e jour, et ceci de façon parfaitement isolée, sans aucun signe d'accompagnement clinique ou biologique.

.../...

TABLEAU I

Hausse des transaminases(13 cas).

Obs.n°s.	Taux avant traitement.	15 ^e j.	30 ^e j.	45 ^e j.	60 ^e j.	75 ^e j.	90 ^e j.
9	SGOT : 19 SGPT : 9	36 14	750 1200	143 570	21 14	22 7	
19	SGOT : 39 SGPT : 26	29 11	56 17	31 23	150 50	46 48	40 32
30	SGOT : 13 SGPT : 15	25 30	73 15	26 73	22 14	24 15	17 19
44	SGOT : 9 SGPT : 8	112 12	36 19	42 12	28 15		25 14
47	SGOT : 26 SGPT : 16	96 54	1200 65	75 29	65 12	34 49	112 118
64	SGOT : 30 SGPT : 15	24 39	135 220	215 240	97 102	28 12	25 15
68	SGOT : 50 SGPT : 44	135 50	102 56	26 16	27 17	32 25	35 30
74	SGOT : 12 SGPT : 25	34 18	19 9	32 30	88 65	57 44	35 20
76	SGOT : 29 SGPT : 30	67 37	20 26		17 15	20 17	24 20
93	SGOT : 35 SGPT : 80	15 50	43 23	60 27	19 58	115 34	31 10
94	SGOT : 42 SGPT : 4	73 70	21 4	29 24	15 3	64 32	18 8
96	SGOT : 18 SGPT : 9	55 32	43 57	44 70	100 125	120 75	70 58
97	SGOT : 14 SGPT : 12	36 19	18 12	21 26	51 78	53 44	40 23

.../...

Dans 6 des cas, en revanche, le "complet hépatique" ou les transaminases anormaux au départ se sont normalisés ou améliorés en cours de traitement.

L'amélioration du "complet hépatique" a porté :

- 3 fois sur le test de Hanger,
- 2 fois sur le thymol-test,
- 1 fois sur le rapport sérine-globuline.

Là encore ces améliorations biologiques n'ont le plus souvent porté que sur une épreuve, mais une fois ce sont 3 critères à la fois qui se sont trouvés améliorés. Dans ces 6 cas, les transaminases étaient modérément anormales au départ, elles se sont normalisées avant le 30ème jour pour demeurer normales au moins jusqu'au 90ème jour.

TABLEAU 2

Baisse des transaminases
(6 cas).

Obs.n°s	Taux avant traitement	15éj.	30é j.	45é j.	60é j.	75é j.	90é j.
39	SGOT : 76 SGPT : 225	18 : 63	100 : 73	38 : 94	43 : 14	38 : 24	35 : 19
62	SGOT : 26 SGPT : 84	29 : 21	39 : 24		28 : 39	22 : 17	23 : 15
81	SGOT : 61 SGPT : 63	25 : 12	63 : 33	40 : 18		38 : 30	24 : 35
89	SGOT : 140 SGPT : 43	148 : 105	43 : 35	18 : 9	34 : 12	35 : 14	28 : 17
91	SGOT : 80 SGPT : 30	20 : 8	18 : 10	18 : 8	25 : 8	13 : 3	19 : 10
99	SGOT : 135 SGPT : 22	53 : 20	21 : 48	33 : 32	29 : 24		24 : 12

Les auteurs insistent sur trois points singuliers à leur série : d'une part, l'absence de jaunisse, et, d'autre part, l'atténuation spontanée des anomalies biologiques, malgré la poursuite du traitement sans modifications de doses, et enfin, la possible normalisation sous traitement du chiffre des transaminases élevé à l'entrée dans le service.

En conclusion, leur série leur a donné le sentiment que la toxicité hépatique du 1321 Th n'est pas aussi fréquente qu'on pouvait le craindre.

ETUDE CLINIQUE COMPLEMENTAIRE DU THIOAMIDE
DE L'ACIDE ALPHA-PROPYL-ISONICOTINIQUE.

44.

par G.BROUET, J.CHEVALLIER, L.MEEUS-EITH & P.MEVOT.

-:-:-:-:-

1) - Enquête sur le I321 Th utilisé seul à la dose de 1g/jour.

Cette enquête, qui a porté sur 29 sujets pendant 90 jours sur le I321 Th, a été dominée par la survenue de 4 ictères au cours du traitement, tandis qu'un 5ème survenait peu de temps après la terminaison de ce dernier.

Obs. B 7 : ictère survenu au 52é jour du traitement chez un malade de 54 ans, porteur d'une cirrhose alcoolique modérée; ictère de type cytolytique associé à une hypertrophie des sous-maxillaires et des parotides, et enfin apparition tardive sous traitement par l'izoniazide et la streptomycine d'une périarthrite des épaules.

Obs. B.14 : ictère apparu au cours du 2éme mois de traitement chez un malade de 50 ans présentant une cirrhose alcoolique débutante, confirmée par ponction-biopsie du foie.

Obs. B.26 : chez un homme de 51 ans, un ictère de type cytolytique est apparu le 84éme jour du traitement.

Obs. 27 : dans ce cas, il s'agissait d'un homme de 17 ans, apparemment indemne de toute tare hépatique et chez qui l'ictère est survenu le 73é jour du traitement associé à des altérations fonctionnelles hépatiques modérées mais diffuses.

Enfin dans un cas, Obs.22), l'ictère est apparu peu de temps après la fin du traitement de 90 jours, chez un homme de 41 ans, sans antécédents pathologiques hépatiques.

Dans tous les cas, l'évolution ultérieure des ictères et de l'atteinte hépatique a été très favorable.

Indépendamment des signes d'intolérance digestive ou des ictères, l'étude du bilan fonctionnel hépatique pour laquelle nous avons retenu 6 tests a permis de recueillir les résultats suivants :

- | | |
|----------------------------------|---------------------|
| - Cholestérol total et estérifié | : 4 fois perturbé, |
| - Test au thymol | : 10 fois perturbé, |
| - Test de Hanger | : 6 fois perturbé, |
| - Bilirubinémie | : 7 fois élevée, |
| - Cléarence de la B.S.P. | : 13 fois abaissée. |

.../...

Au total, on constate qu'il y a :

- anomalies des 6 tests dans 1 cas qui est l'un des ictères,
- anomalies de 5 tests dans 1 cas qui est un autre ictère,
- 4 tests perturbés dans 1 observation qui ne comporte aucune particularité clinique;
- 3 tests perturbés dans 5 observations dont 2 correspondent à des ictères.

En définitive, si l'on retient les 5 ictères et les 6 autres cas qui ont comporté des anomalies au moins de deux tests hépatiques, on arrive à un total de 11 cas sur 29 avec une atteinte hépatique au cours du traitement, encore qu'elle soit discrète et discutable dans quelques cas. Dans l'ensemble, il apparaît que le taux d'un tiers d'anomalies hépatiques est probablement une approximation assez exacte.

2) - Enquête sur le 1321 Th utilisé seul à la dose de 0,50/jour.

Il n'a pas été observé d'ictère pendant le cours de cette enquête qui a porté sur 65 sujets pendant 90 jours, mais dans un cas, un ictère est survenu trois semaines après l'arrêt du traitement. Il s'agissait d'un homme de 60 ans pour lequel la tolérance avait été bonne cliniquement malgré des épisodes passagers mais répétés de diarrhée. Il existait, en fin de traitement, quelques anomalies au bilan fonctionnel hépatique. La guérison de l'ictère a été rapide et sans séquelles.

En résumé, le point le plus important est l'apparition de 4 ictères au cours de l'enquête et de 2 ictères peu après la fin du traitement.

L'hypothèse d'une affection intercurrente ne peut être retenue et si, dans certains cas, existait une intoxication alcoolique ancienne, dans un cas au moins il s'agissait d'un sujet jeune indemne de tare hépatique; dans l'ensemble, la formule biologique évoque un processus de cytolyse qui pût être confirmé dans certains cas par biopsie hépatique.

La toxicité hépatique du 1321 ressort également des résultats de épreuves fonctionnelles effectuées à titre de contrôle chez tous les

.../...

malades. Des modifications de 2 tests, au moins, sont retrouvées dans 36,5% des cas traités par lg. de 1321 Th seul, dans 21,5% des cas à la dose de 0,50 g. et dans 44% des cas traités par l'association 1321 Th + Isoniazide.

Il s'agit donc d'un médicament dont l'efficacité est certaine, mais dont la toxicité hépatique doit retenir l'attention, appelant un contrôle répété des épreuves fonctionnelles hépatiques et une certaine prudence chez des sujets porteurs d'une tare hépatique présumée.

-:-:-:-:-

ETUDE PRELIMINAIRE DU I32I TH OU THIOAMIDE ALPHA-PROPYL-ISONICO-
TINIQUE DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE COMMUNE DE L'HOMME.

BROUET, G. CHEVALLIER, J. et NEVOT P.

--:--:--:--:--

L'essai a porté sur 36 malades pendant une période de 9 mois.

Le traitement a été uniforme pour tous les malades : 4 comprimés par jour répartis au cours de la journée. Le I32I Th a été administré seul, sans autre médicament antituberculeux, pendant une durée de 90 jours.

Le fonctionnement hépato-biliaire a été étudié d'une façon particulièrement attentive en raison des conditions dans lesquelles est survenu le décès d'un des malades(obs.1) : ce dernier est décédé après 27 jours d'hospitalisation et après avoir reçu un traitement par le I32I Th pendant les 24 premiers jours; il avait une tuberculose moyennement étendue, bacillifère, et il s'agissait d'un éthylique; sous l'effet du traitement, la température, qui était à 39° à l'entrée, était tombée progressivement à la normale, et une légère amélioration semblait se produire, mais une anorexie datant de plusieurs mois persistait, très tenace; puis brusquement le malade est tombé dans un état semi-comateux, avec les signes habituels de l'insuffisance hépatique aiguë, et, en dépit des traitements habituels, il est décédé quelques jours plus tard.L'autopsie a montré un foie chamois, siège d'une stéatose massive sans aucune lésion de nécrose; l'étude des transaminases sériques faite juste avant le décès avait donné des chiffres normaux; par contre, le cholestérol total était à 0,45 et le cholestérol estérifié à 0,12g.

L'histoire de ce malade, dominée par un déclin progressif de l'état général depuis 3 mois avant l'hospitalisation, d'autre part les données autopsiques, ont fait conclure que le décès était secondaire à une insuffisance hépatique en rapport avec l'intoxication éthylique. Il a semblé possible d'éliminer le rôle favorisant du I32I Th dans l'évolution des lésions hépatiques, sous réserve de confirmer l'absence de toxicité de ce produit chez les autres malades.

--:--:--:--:--

ETUDE CLINIQUE SUR LA TOLERANCE DU I32I TH AU COURS DE LA
TUBERCULOSE PULMONAIRE.

(J.BRUN, A.REVOL, J.MOULINIER et P.QUENEAU).

--:--:--:--:--

L'expérimentation a porté sur 35 hommes adultes recevant 3 comprimés par jour de I32I Th à 250 mg.

Du point de vue biologique, les bilans ont apporté les conclusions suivantes :

ils n'ont montré :

- aucune modification de la bilirubine,
- pas de changement important dans les tests hépatiques,

Mais par contre, ils ont mis en évidence :

- des variations inconstantes, faibles et transitoires du taux de prothrombine avec normalisation qui paraît être spontanée, le taux moyen à 1, 2 ou 3 mois ne s'écartant guère du taux moyen initial,

- une très légère modification des transaminases sériques qui est plus sensible sur la transaminase glutamique pyruvique(SGPT), que sur la transaminase glutamique oxaloacétique(SGOT), les moyennes demeurant dans les limites normales.

Dans 4 cas seulement, des perturbations des transaminases ont été enregistrées : augmentation modérée et transitoire à partir d'un bilan hépatique normal au départ dans deux cas, l'un avec la chute de prothrombine, dans les deux autres cas, à partir d'un bilan hépatique troublé dès le départ, évolution lente et prolongée vers une augmentation des transaminases atteignant dans l'un des cas 730 et 920 unités avec baisse de la prothrombine à 59%. A noter que, dans ces deux derniers cas, les bilans terminaux ont été, en définitive, superposables aux bilans initiaux. Ces 4 cas restent d'ailleurs des exceptions, concernant de grands éthyliques, ce qui permet de conclure que la tolérance biologique reste très satisfaisante, et ceci même chez les malades présentant un bilan biologique perturbé au départ : ce fût le cas de deux observations chez lesquelles aucune modification de ce bilan n'est survenue en cours de traitement.

--:--:--:--:--:--:--

Etude comparée du I3I4 Th et I32I Th associés à Isoniazide et Streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire commune,

par P.FREOUR ET T. NACEF.

-:-:-:-:-

-Chacun des lots de malades comprend 36 tuberculeux,

-le groupe des malades au I32I Th recevait :

- I32I Th : 750 mg en 3 prises,

- Isoniazide : 10 mg/Kg/j.

- Streptomycine: 1 g/j.

Les auteurs notent d'abord que chez ces malades "tout venant" aux antécédents hépatiques chargés, ils n'ont trouvé aucun accident grave, en particulier pas d'ictère. Il est, par contre, fréquent de constater des signes d'intolérance digestive entraînant l'arrêt du traitement, plus souvent du I3I4 Th que du I32I Th, lequel est mieux toléré. L'élévation des transaminases n'est point en relation constante avec les troubles d'intolérance clinique.

Les auteurs soulignent que la corrélation entre les troubles fonctionnels éprouvés par les malades et les modifications des tests hépatiques est, à la vérité, très mauvaise : certains malades ayant des symptômes très importants n'ont pas de modification des tests, alors qu'à l'inverse, certains malades, qui ont des tests perturbés, n'éprouvent aucun malaise.

1) - Les tests de floculation.

Les malades soumis au I32I Th ont manifesté dans 9 cas des perturbations des tests de floculation. Dans un cas, un malade a présenté une anomalie des trois tests de Kunkel, de Hanger et de Popper la Huerga, au moment où l'intolérance se manifestait de façon particulièrement nette. Ces tests se sont normalisés après l'arrêt de la thérapeutique.

.../...

Trois malades qui avaient une tolérance moyenne du I32I Th ont présenté des anomalies des deux tests de Kunkel et de Hanger sans qu'il soit nécessaire d'arrêter la thérapeutique.

Chêz 5 malades enfin, qui n'ont présenté aucune manifestation clinique d'intolérance médicamenteuse, des anomalies des tests de floculation ont été découvertes mais qui n'ont donné lieu à aucune décision thérapeutique particulière sur le plan de la tuberculose.

On voit là aussi qu'il n'y a donc pas de corrélation nette entre les modifications des tests de floculation et la bonne ou la mauvaise tolérance clinique.

2) - Les taux de prothrombine : ils n'ont jamais été modifiés au-delà des limites qui peuvent être considérées comme normales.

3) - Le dosage du fer sérique qui a été également fait systématiquement n'a pas apporté de renseignements utiles,

4) - Le taux des transaminases qui a été recherché systématiquement au début, en cours et en fin de traitement a été présenté ici en relation avec l'observation clinique : cette façon de procéder permettra de vérifier l'existence ou non de corrélation entre les modifications biologiques et les signes d'intolérance.

a) - Malades ayant mal toléré la thérapeutique qui a dû être interrompue.

Chez les 4 malades traités par le I32I Th et qui ont dû interrompre le traitement, on constate une augmentation des transaminases dans 3 cas.

.../...

Observations.		Traitement.	
		Début	Fin.
N°1	T G O	200	200
---	T G P	60	200
N°14	T G O	84	200
---	T G P	44	200
N°30	T G O	84	200
---	T G P	44	44

Dans deux de ces trois observations, il n'a nullement été nécessaire d'arrêter le traitement médicamenteux. Dans les suites, le taux des transaminases a baissé pour se situer au niveau supérieur de la normale.

b) - Malades ayant eu une tolérance médicamenteuse moyenne.

Chez les 9 malades de cette catégorie traités par le prothionamide, une élévation simultanée du taux des transaminases G O et transaminases G P a été notée trois fois. Ces modifications ont été contemporaines des troubles cliniques. Un traitement hépatoprotecteur a été institué sans que l'on ait besoin d'interrompre le traitement par le I32I Th. Dans les mois qui ont suivi, les chiffres sont redevenus normaux après du reste la rétrocession des signes fonctionnels.

Il est à noter que, dans un de ces cas, les transaminases ont atteint les chiffres respectifs de 200 et 95 pour T G O et T G P dans un autre cas, 200 et 98, et dans un troisième cas enfin 600 pour chacune des transaminases G.O. et G.P.

c) - Malades ayant bien toléré les médications antituberculeuses.

Chez les malades traités par le I32I Th, on observe des anomalies dans deux cas avec les taux suivants : TGO = 500 unités, TGP = 400 unités, dans le premier cas, et dans le deuxième : TGO = 100 unités et TGP = 70 Unités.

Ces modifications ont été transitoires.

---:---:---:---:---:---:---

A PROPOS DU PROTHIONAMIDE, MONOTHERAPIE CHEZ 20 MALADES.
ETUDE DE LA TOLERANCE CHEZ 89 MALADES.

par

M.Lallemmand, C. Boutin, Ph.Ohresser, L. Gratecos et J.P.Kleisbauer.

÷:-:-:-:-:-:-:-:-

La nature des troubles observés ne diffère pas de ce qui a déjà été noté antérieurement par d'autres auteurs, et en particulier, du point de vue hépatique, il n'a été noté seulement qu'un cas d'ictère, avec transaminases élevées (GPTS : 22 U, avant traitement, 349 U. pendant l'ictère; GOTS : 29 U. avant traitement, 147 U. pendant l'ictère.). Cet ictère a regressé spontanément après l'arrêt de la thérapeutique.

Au point de vue biologique, il a été pratiqué chez 35 malades, des bilans hépatiques avant, pendant et après traitement : prothrombine, Mac Lagan, Hanger, bilirubine, transaminases, électrophorèse. Quatre fois seulement, il a été noté une augmentation anormale du Mac Lagan et du Hanger, deux fois une prothrombine inférieure après traitement, à 70 %, deux augmentations de la bilirubine (1 fois à 15 mg. 1 fois à 21 mg.). Les transaminases ont été trouvées augmentées 5 fois, un malade a eu un ictère, deux fois les transaminases GPTS ont été supérieures à 200.

Le traitement a alors été suepensu par prudence.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

"CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA TOLERANCE HEPATIQUE ET RENALE DU
I32I TH ADMINISTRE EN PERFUSION ET EN MONOTHERAPIE ".

LENOBLE - THESE MARSEILLE.

-:-:-:-:-

L'auteur présente un travail original dans lequel le I32I Th est utilisé par voie veineuse, en monothérapie dans le but d'apprécier sa tolérance digestive et surtout la toxicité vis-à-vis des parenchymes hépatique et rénal de ce produit, utilisé seul.

Dans ce travail, d'autre part, la plupart des cas étudiés ont été soumis à une vérification anatomique par ponction biopsique hépatique avant et après traitement.

Les conclusions portent sur 18 observations qui ont reçu une dose totale de 28 g.individuellement.

Au cours de cette étude, se sont déclarés trois ictères, pour lesquels un certain nombre d'arguments paraissent en faveur d'une hépatite toxique;

Il n'y a pas de notion de contagé, aucun autre cas d'hépatite ayant été vu dans le service et les 3 malades ayant été hospitalisés à des dates éloignées les unes des autres,

- les accidents sont survenus en fin de traitement et,semble-t-il, à une dose identique;

- des manifestations d'intolérance (frissons, poussées fébriles, nausées) survenant après chaque perfusion ont précédé l'apparition de l'ictère;

- après interruption, le traitement a été repris par voie buccale, il a été bien toléré, ce qui n'élimine pas forcément l'action toxique du produit;

- la thérapeutique a été expérimentée en monothérapie, éliminant ainsi l'action toxique d'un autre produit;

- il n'y a pas eu de modifications de la V.S.G.

.../...

- les malades qui ont fait une hépatite avaient un foie biologiquement normal avant traitement et anatomiquement normal dans 2 cas.

Cependant, il n'a pû être affirmé qu'il s'agissait d'hépatites toxiques,

- ne disposant pas de réaction biologique spécifique,
- l'étude histologique ayant montré des lésions d'intoxication cellulaire, mais sans pour cela incriminer formellement la thérapeutique;

- enfin, le rôle des longues séries d'injection, favorisant l'hépatite par inoculation, n'a pû être écarté.

Pour ce qui est des conclusions sur l'étude des ponctions biopsiques hépatiques, les lésions observées dans l'ensemble sont discrètes, représentées le plus souvent par des images de stéatose:

- où bien manifestées en fin de traitement alors que le foie était normal au départ,

- où bien majorées par rapport à la stéatose minime constatée initialement.

Il faut retenir également une réaction minime mésenchymateuse dans une observation dont on se demande, comme le contexte clinique le laisse supposer, s'il ne s'agit pas d'une réaction d'intolérance telle qu'on l'observe histologiquement dans certaines hépatites médicamenteuses.

-:-:-:-:-

TOLERANCE HEPATO-DIGESTIVE DU PROTHIONAMIDE

-:-:-:-:-:-:-:-

par R.Lesorbre, E. Delacoux, N. Frey,
F.Wilmotte et M.Legrand.

-:-:-:-

- Etude portant sur 39 malades qui ont reçu :

- Streptomycine = 1 g/J.
- I.N.H. = 0,7mg/Kg/j,
- ¹³²I Th = 500 mg/j.

Les auteurs ont observé, sur le plan clinique, un cas d'ictère par hépatite, dont la nature toxique n'a pû être formellement démontrée.

Ils ont, en définitive, observé des variations sur les examens de laboratoire suivants :

- Taux de prothrombine : bien que ceux-ci soient généralement stables, ils ont noté des baisses de l'ordre de 20% à 30% pour trois malades. De telles chutes du taux de prothrombine lorsqu'elles se produisent sont généralement accompagnées d'autres perturbations du "complet hépatique".

- Transaminases sériques : il n'a jamais été relevé de modifications importantes ni même fréquentes de ces enzymes en dépit de dosages répétés toutes les semaines. Cinq fois seulement une élévation, d'ailleurs discrète, transitoire et précoce(entre 6^e et 10^e jour) a pû être observée. Les taux enzymatiques se normalisent d'ailleurs à partir du 15^eme jour dans tous les cas.

- Epreuve à la B.S.P. : ce test, assez sensible, a été perturbé chez 4 malades. Toutefois, les variations observées n'ont présenté qu'une amplitude moyenne(approximativement à la 15^e minute : 30 à 35% de rétention et à la 45^e minute : 10 à 15% de rétention) et ne se sont accompagnées d'aucun autre signe biologique dans plusieurs cas.

.../...

- Tests de floculation (Mac Lagan, Popper, Gros) : ils constituent avec l'épreuve à la B.S.P. les moyens d'exploration fonctionnelle les plus sensibles, si l'on en juge par leur fréquente perturbation et, ce, que les malades aient présenté ou non des antécédents hépato-digestifs. C'est ainsi qu'il a été noté 7 fois des anomalies couplées entre elles sur les tests de Popper et Gros.

Mais c'est la réaction au thymol de Mac Lagan qui est incontestablement le test le plus fréquemment perturbé et constitue même dans certains cas, la seule anomalie observée sur le plan biologique. En effet, ce témoin d'une inflammation cellulaire s'est révélé positif 9 fois.

En dépit du choix des critères sévères, tant sur le plan biologique que clinique, il ressort de cette étude que au moins 50 % des patients soumis au Prothionamide ont subi une modification de leur bilan hépatique.

D'autre part, aucun ictère n'a été observé, et il n'a jamais été nécessaire de suspendre le traitement. Dans 2 cas une amélioration spontanée du bilan biologique a été observée au cours du traitement.

-:-:-:-:-:-:-:-

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE LA TOLERANCE
AU TUBERCULOSTATIQUE I32I Th
(Prothionamide).

(Tolérance à long terme, tolérance comparées avec le I3I4 Th
employé préalablement ou successivement 238 cas).

par J.Martin-Lalande, R. Jaubertie, A.Djebbar et
Pham Trong Quyen.

1°) - Elévation du taux des transaminases sériques sans
ictère,

Le tableau ci-contre résume l'étude :

Valeurs unités colorimétriques. Reitman-Frankel).		Mois de traitement.					Totaux:
		3-4	5-6	7-8	9-10	12-12	
SGOT seule	(45-60.....	10	4	2	3	-	19
	(61-80.....	4	1	1	-	-	6
	(+ 80.....	-	-	-	-	-	-
		14	5	3	3	-	25
SGPT seule	(35-60.....	8	5	-	1	-	14
	(61-80.....	4	1	1	-	-	6
	(+ 80.....	1	-	-	-	-	1
		13	6	1	1	-	21
SGOT/SGPT	(inf.60.....	4	1	1	-	-	6
	(61-80.....	3	3	1	1	-	8
	(81-100.....	2	-	-	-	-	2
	(101-250.....	-	3	-	-	-	3
	(251-500.....	-	-	1	-	-	1
	(501-1000.....	1	-	-	-	-	1
		10	7	3	1	-	21
<u>T O T A U X</u>		37	18	7	5	-	67

2°) - Ictères.

Huit accidents ictériques plus ou moins accentués sont apparus chez les 202 malades étudiés. Mais il a été observé au total 12 ictères ou subictères sur les 238 malades traités.

- Conditions d'apparition.-

Ces 12 ictères ont été très inégalement répartis dans le cours de l'enquête : 2 cas durant les 27 premiers mois; puis 9 cas en 4 mois (mars-juillet 1966); enfin 1 cas dans les 2 derniers mois. Pour les 9 cas groupés, la notion d'épidémie s'établit sur divers faits concordants :

- La physionomie clinique est plutôt infectieuse (décalage thermique, accélération V.S.).

- Durant la période mars-juillet 1966, il a été enregistré :

- 9 ictères sur 105 malades en traitement au I32I Th (8,5%),

- 8 ictères sur 97 malades sans I32I Th (8,2%),

- 3 cas dans le personnel infirmier et paramédical (21 agents : 14%).

- Durant cette même période, les médecins des services de médecine générale les plus proches (C.H.R.Orléans) signalent un nombre considérable d'ictères (jusqu'à une vingtaine simultanément, certaine semaine) chez des malades bien entendu non traités au I32I Th.

La répartition des 12 ictères ou subictères, selon la durée préalable de traitement avec I32I Th, mérite également quelque attention : pour chaque tranche successive de 3 mois de traitement, le nombre d'ictères décroît régulièrement, et proportionnellement plus vite que le nombre de malades traités (Cf.%).

Après le 10ème mois, aucun ictère n'a été noté parmi une quarantaine de malades restants, dont quelques-uns encore traités pour de longs mois.

.../...

Répartition des ictères selon le temps de traitement préalable, et pourcentage approché rapporté au nombre de malades traités.

:Durée du traitement.	:N.de malades	: Nombre	:	:
÷	:en traitement.:	d'ictères.	:	(% #) :
:-----:-----:-----:-----:				
: -Moins de 8 jours.....:	238	:	2) 4	: 1,8 :
: 9j.à 3 mois:	229	:	2)	: :
:-----:-----:-----:-----:				
: 4 à 6 mois.:	202	:	5	: 2,5 :
: 7 à 9 mois.:	134	:	2	: 1,4 :
: 10 mois.....:	66	:	1	: 1,5 :
: Après 10 mois.....:	41	:	-	: - :
:-----:-----:-----:-----:				

Caractéristiques cliniques. - Elles sont assez banales :

- réaction thermique faible, souvent après un léger clocher au début;
- coloration peu soutenue des muqueuses et de la peau, persistant 10-15 jours;
- perturbations variables, parfois considérables, des tests biologiques, : transaminases (400 à 600, mais dans 3 cas 800 à 1200), prothrombine (40 à 60%), Hanger, etc; V.S.décalée. Mais la normalisation est souvent rapide;
 - prodromes banaux, prurit rare;
 - asthénie post-ictérique assez sensible & prolongée

Sur ces bases, il est dans la majorité des cas, impossible de trancher formellement entre hépatite toxique et hépatite infectieuse. Ni d'ailleurs, le cas échéant, entre syndrome de cholestase et syndrome cytolytique.

Reprise des traitements après ictère.

Dans 11 des 12 cas d'ictères ou subictères survenus pendant le traitement, et dans 2 autres cas observés avant tout traitement, le traitement a été repris ou débuté 3 à 4 semaines après le début des troubles. Ce traitement a été poursuivi avec succès pour 10 malades pendant tout le temps fixé, sans intolérance, ni modification des transaminases à nouveau : durant 2-3 mois pour 2 malades; 4-5 mois pour 2 malades; 6-7 mois pour 5 malades.....

.../...

REFLEXIONS SUR L'UTILISATION DE LA PROTHIONAMIDE
EN PRATIQUE PNEUMO-PHTISIOLOGIQUE.

par MOLINA, CHEMINAT, ET PETIT.

-:-:-:-:-

Le rapport porte sur 200 malades traités en deux ans.

Il a été observé 5 ictères dont il a été difficile de prouver dans tous les cas l'origine médicamenteuse, car les tests fonctionnels hépatiques ne permettent pas la différenciation entre hépatites toxiques et hépatites infectieuses.

Quelques fois, il a été noté une augmentation importante du taux des S.G.O.T. et des S.G.P.T. , sans ictère ni sels ou pigments biliaires dans les urines : 4 fois cette augmentation a regressé spontanément malgré la poursuite du traitement.

Cette atteinte hépatique survient inopinément et de façon imprévisible même chez des sujets jeunes; l'expérimentation est incapable de la reproduire : son origine allergique ne peut être retenue.

Avec la dose de 500 mgs par jour, les accidents hépatiques ont semblé moins fréquents qu'avec des posologies plus fortes.

-:-:-:-:-

LA PLACE DES THIOAMIDES DANS LE TRAITEMENT DE LA
TUBERCULOSE PULMONAIRE.

(Rôle du 1321 Th).

-:-:-:-

Cl. Molina, J.Cl. Cheminat et R.Petit.

-:-:-:-

Sur une étude portant sur 124 malades, il y eut apparition d'ictères chez trois des malades (d'évolution bénigne), 2 sont survenus chez des gastrectomisés, éthyliques en mauvais état général dont un traité en même temps par le pyrazinamide. Les deux premiers ictères sont survenus respectivement au 1er mois et au 5ème mois. Par contre, le 3ème est survenu au 8ème mois, chez un sujet jeune, de 22 ans sans antécédent hépatique.

D'autre part, on enregistra chez 6 des malades, une élévation du taux des transaminases sériques, 1 au bout d'un mois, 2 après 5 mois, 1 après 6 mois et 1 après 10 mois de traitement. L'élévation porta aussi bien sur les S.G.O.T. que sur les S.G.P.T. et elle atteignit souvent des taux importants (jusqu'à 1.200 SGPT et 1.560 SGOT). La simple réduction de posologie (de 750 mg à 500 mg) amena dans deux cas la normalisation de la transaminasémie.

Chez les 4 autres sujets, le traitement fût arrêté.

-:-:-:-:-

LE THIOAMIDE DE L'ACIDE ALPHA-PROPYL-ISONICOTINIQUE
(ou I32I Th) DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE
PULMONAIRE.

par Cl.Molina, J.Sirot, J.Cl. Cheminat et Petit R.

-:-:-:-

L'étude ayant porté sur 100 malades, il a été noté 1 seul ictère au 30^e jour de traitement dont l'évolution fût toutefois bénigne.

Ils s'agissait d'un sujet de 61 ans, entré dans le Service le 5 février 1964 avec le diagnostic de rechute de tuberculose pulmonaire, et qui venait d'être opéré un mois auparavant d'un ulcère gastrique par gastrectomie subtotale. Ce malade avait déjà reçu, depuis début décembre, 600 mg. d'I.N.H. et du P.A.S. intraveineux tous les jours. A son entrée dans le Service, il était en assez mauvais état général, l'examen physique toutefois était négatif en dehors d'un léger subictère conjonctival. Quant aux différents examens biologiques, ils montraient une petite anémie à 3.700.000, des phosphatases alcalines à 4 Unités Bodansky, une bilirubine indirecte à 7 mg au litre, les tests hépatiques de floculation légèrement perturbés, réactions de Mac Lagan négative, de Gros légèrement positive, de Kunkel-Zinc positive. L'électrophorèse révélait une augmentation des gammaglobulines. La B.S.P. était subnormale.

On adjoint au traitement P.A.S-I.N.H., du I32I Th à la dose de 500 mg. par jour. Seize jours après le début de ce nouveau traitement, le malade se plaint de troubles digestifs à type de brûlures qui sont rapidement calmés par l'absorption de poudres inertes. Le 30^eme jour, apparition d'un ictère franc généralisé cutané et muqueux, avec prurit et petite douleur épigastrique, asthénie importante et anorexie persistante. Les urines sont rares et foncées, avec présence de sels et de pigments biliaires, les selles sont décolorées. On arrête alors tout traitement, des examens sanguins ne montrent pas d'élévation de la vitesse de sédimentation (5mn à la 1^{ère} heure), mais les tests hépatiques de floculation, sont, par contre, tous positifs, la bilirubine

.../...

directe à 664 mg au litre, le cholestérol à 2,85g., les transaminases SGOT sont très élevées : 830 unités, ainsi que les SGPT : 430 Unités. Les phosphatases alcalines atteignent 13 Unités Bodansky.

Entre temps, l'antibiogramme révèle une résistance des bacilles de Koch à la streptomycine et à l'I.N.H. On reprend, quelques jours plus tard, un traitement sans I32I Th, avec cyclosérine et viomycine. L'ictère va régresser rapidement; dix jours plus tard, les muqueuses et les téguments se dépigmentent. Au bout d'un mois, si les tests hépatiques sont toujours positifs, les transaminases SGOT sont à 380 Unités, les SGPT à 250 unités, les phosphatases alcalines revenues à 5,5 unités Bodansky. Il n'y a plus de sels ni de pigments biliaires. Tout va rentrer dans l'ordre rapidement et les épreuves d'exploration hépatique sont redevenues normales.

Chez ce malade, le rôle du I32I Th paraît devoir être retenu, puisque c'est trente jours après l'adjonction du produit au traitement que l'accident est survenu et qu'il n'y avait pas d'autres hépatites dans le Service. Le chiffre normal de la vitesse de sédimentation plaide aussi en faveur d'un ictère médicamenteux. Il existait toutefois, avant ce traitement, un subictère conjonctival et des tests hépatiques perturbés. De plus, il s'agissait d'un individu gastrectomisé, dénutri et éthylique, et il semble que les ictères du I32I Th surviennent chez des sujets en mauvais état général et au foie déjà altéré.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

ETUDE CLINIQUE D'UN NOUVEAU TUBERCULOSTATIQUE :

LE PROTHIONAMIDE (I32I TH).

par MM.C.Ollagnier, L.F. Perrin et Madame C. Vallon.

-:-:-:-

L'étude porte sur 62 malades porteurs de tuberculose pulmonaire récente jamais traitée, ou de rechute de tuberculose.

Les tests hépatiques habituels, pratiqués en cours de traitement ou en fin de traitement, n'ont pas paru modifiés dans un nombre significatif et important des cas :

- dans 3 cas seulement, nous avons un test de Hanger positif et un rouge colloïdal positif;
- dans 2 cas, des tests de floculation positifs;
- dans 1 cas, une baisse des protéines;
- enfin, dans 1 cas, une chute de la prothrombine à 50%.

De telle sorte que la recherche de ces tests habituels en cours de traitement ne semble pas d'un grand intérêt dans la prévention des accidents hépatiques.

Il n'en est pas de même du taux des transaminases sérique qui a été pratiqué, dans la majorité des observations, tous les quinze jours et qui semble refléter, avec une sensibilité beaucoup plus grande, la toxicité hépatique du I32I Th : dans 7 cas, il a été noté une accentuation faible, inférieure à 100, du taux de ces transaminases pour lequel les auteurs n'ont pas crû devoir interrompre le traitement et pour lequel ils n'ont noté aucune complication hépatique clinique.

Par contre, il y eut 9 cas d'augmentation très importante des transaminases portant :

- 4 fois sur les transaminases S.G.P.T.;
- 5 fois sur les transaminases S.G.O.T.; c'est dans ce cas que se retrouvent les ictères.

.../...

Ces ictères sont au nombre de trois.

Dans les trois cas, il s'est agi d'ictères francs mais de durée relativement courte, de huit jours à trois semaines, et d'évolution bénigne.

I.- Dans un cas, il s'agissait d'un sujet de 59 ans, porteur d'une cirrhose hypertrophique vérifiée ultérieurement par ponction biopsie du foie et d'une aréflexie rotulienne correspondant certainement à une polynévrite éthylique préalablement à tout traitement. En outre, le I32I Th. a été administré à la posologie de 1 g. par jour pendant quatre mois, associé au P.A.S. et à la Viocine.

Le résultat pulmonaire a été excellent : négativation des crachats en culture.

L'ictère a été précédé de quelques jours d'une augmentation significative des transaminases.

2.- Une 2ème observation est celle d'un sujet de 23 ans, porteur d'un infiltrat excavé bacillifère et certainement exempt de toute tare hépatique préalablement au traitement. Ce malade a reçu une triple association : streptomycine, I.N.H.I32I Th. à la dose de 500 milligrammes par jour pendant trois mois. Le I32I Th a été arrêté en raison d'une augmentation brutale des transaminases : S.G.O.T.:300; S.G.P.T.: 125. Ce taux s'est abaissé après l'arrêt du traitement. Ce n'est qu'un mois et demi après qu'est survenu un ictère de type infectieux bénin, sans température, avec des tests hépatiques perturbés :

- Bilirubine directe : 20 milligrammes par litre,
- indirecte : 56 milligrammes par litre,
- ÷ totale : 76 milligrammes par litre,
- Mac Lagan : 4 unités,
- Flocculation : + + ;
- Hanger : + + + ;
- Rouge colloïdal : + + + + ;
- Transaminases du sérum : SGOT à 700 Unités SGPT à 1000 Unités,

.../...

- Protéines totales : 72 grs par l. sérum albumines :
35 grs par l., Globulines : 37 grs par l. rapport sérines/
Globulines : 0,90.

L'évolution de cet ictère fut bénigne; en quinze jours, la régression fut totale au traitement habituel : corticoïde, hépato-protecteur et vitaminothérapie.

3.- La 3^{ème} observation à retenir est celle d'un jeune homme de 21 ans, également exempt de toute tare hépatique avant traitement, pour lequel fut institué un traitement triple avec Streptomycine, I.N.H. et I.321 Th, à la dose de 500 milligrammes par jour. Ce traitement fut poursuivi pendant 3 mois avec un excellent résultat sur les lésions pulmonaires et une négativation de l'expectoration, même en culture. Mais il est survenu un ictère franc, apyrétique, avec perturbation importante des tests hépatiques. Transaminases sériques élevées : SGOT à 180 Unités, et SGPT à 230 Unités; taux de prothrombine à 54 %; alors que les phosphatases alcalines étaient à 4,18 unités et que la bilirubine totale était à 81 Unités.

L'évolution de cet ictère fut d'assez courte durée : quinze jours environ, pendant lesquels le traitement antibiotique a été interrompu. Passé ce délai, on a observé une nouvelle évolution de la lésion pulmonaire avec réapparition des bacilles dans l'expectoration.

Il semble donc que, sur 3 observations de complications hépatiques, une ne puisse pas être retenue formellement au passif du médicament puisqu'elle concerne un cirrhotique chez lequel la responsabilité d'une thérapeutique quelconque dans la genèse d'un ictère peut évidemment être récusé à priori.

Par contre, dans les deux dernières observations, il s'agissait de sujets jeunes, exempts de tares hépatiques au préalable et pour lesquelles la responsabilité du traitement ne peut être écartée. Il est certain, en effet, qu'en une période comparable, sur un total de 62 malades traités par une association d'antibiotiques quelconque, il ne fut pas observé 3 ictères, même d'évolution bénigne.

Ce pourcentage reste assez significatif d'une toxicité hépatique du produit. En outre, le caractère relativement imprévisible de cette complication est à noter.

En effet, de nombreux malades porteurs d'une cirrhose avec des tests hépatiques troublés avant tout traitement n'ont fait aucune complication, alors que deux des trois ictères sont intervenus chez des malades jeunes, non éthyliques, et exempts de toute tare hépatique. Pour l'un, le taux des transaminases sous traitement n'avait pas été pratiqué. Pour l'autre, ce taux avait été pratiqué régulièrement, le traitement avait été arrêté dès l'apparition d'une augmentation significative des transaminases, cependant l'ictère est survenu : l'arrêt du traitement dès l'augmentation du taux des transaminases est certainement un élément de sécurité très grand.

Cependant, le caractère parfois imprévisible de cette complication hépatique nous semble être l'obstacle le plus important à une diffusion très large de ce produit dont l'efficacité nous a paru très grande et certainement au niveau des antibiotiques dits majeurs.

-:-:-:-:-

" CHANGES IN SERUM TRANSAMINASE DUE TO PROTHIONAMIDE "

par SOMNER et BRACE.

-:-:-:-

Les auteurs ont observé une élévation du taux sérique des transaminases au cours de l'administration de prothionamide.

Ces variations semblent dûes à l'action de la drogue sur les fonctions hépatiques car ces taux élevés sont revenus à la normale plusieurs semaines après l'arrêt du traitement, mais sont réapparus chez 4 malades quand la prothionamide fût donnée à nouveau.

Il a été observé un ictère :

chez un homme de 26 ans, allergique à la streptomycine et au P.A.S., ne supportant pas l'éthionamide et qui recevait :

- Prothionamide : 500 mg.par jour;
- Isoniazide : 200 mg.par jour; et
- Pyrazinamide : 2 gr.par jour.

Au bout de 10 mois de traitement à la prothionamide, sont apparus des vomissements, une anorexie, puis un ictère justifiant l'arrêt du traitement (SGOT : 280 U. Bilirubine : 1 mg.).

La prednisone fit revenir les tests à la normale en 8 jours.

-:-:-:-

NOS PREMIERS RESULTATS DE L'UTILISATION DU I32I TH DANS LE
TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE.

par J. Vidal, J. Fourcade, J.J. Guin et F.B. Michel.

-:-:-:-

L'étude porte sur 18 malades dont l'âge moyen est de 35 ans.

Ils ont reçu 1 g. de prothionamide par jour pendant plus de 4 mois.

Les auteurs ont pu observer un ictère, chez un homme de 56 ans, présentant des antécédents d'éthylisme, hospitalisé en Août 1965, pour une tuberculose pulmonaire gauche, d'aspect tumoral.

Le traitement par I321 Th. P.A.S. fut institué peu après. L'effet fut rapidement favorable sur la température qui redevint normale en 15 jours, et sur l'état général. Il faut signaler cependant que, dès les premiers contrôles, le taux des transaminases SGOT était légèrement élevé (199 U. en octobre et 210 en novembre). Au troisième mois de traitement apparurent des douleurs gastriques avec nausées et vomissements intermittents.

Le 24 Novembre, alors que le malade était apyrétique, on découvrait un ictère cutanéomuqueux, d'intensité modérée, avec urines foncées et légère décoloration des selles; le traitement fût alors interrompu et divers examens furent pratiqués dont voici les résultats :

- V.S.G. : 2-4,
- SGOT. : 143 U. - SGPT. : 84 U.
- Bilirubine conjuguée : 26 mg par litre,
- Cholestérol : 3,14 g.
- Phosphatases alcalines : 6,6 U.B.,
- Etude de l'hémostase normale,
- Présence de sels et de pigments biliaires dans les urines.

En résumé, ictère modéré, avec cholostase peu importante et transaminases peu élevées.

.../...

Pour tenter d'obtenir une orientation sur la nature toxique ou infectieuse de cet ictère, que n'apportaient pas les données cliniques et biologiques, une P.B.F. fut pratiquée : elle ramena un petit fragment de parenchyme hépatique "montrant des lésions de cirrhose jeune en cours d'installation avec de très nombreux éléments inflammatoires, aussi bien à l'intérieur du tissu conjonctif que dans les sinusoides des portions parenchymateuses encore conservées"(Pr A.Pagès).

Cliniquement, l'ictère disparut le 3 Décembre; le taux des transaminases s'abaissa progressivement jusqu'à 46 U. SGOT et le traitement fut repris le 17 décembre. Il est poursuivi depuis lors sans incident clinique nouveau; les douleurs gastriques, en particulier, n'ont pas réapparu. Le contrôle biologique du mois de janvier n'indique pas d'anomalie; le taux des transaminases SGOT est de 90 unités.

Une seconde ponction biopsie de foie a été réalisée (Janvier). Elle a permis de mettre en évidence "une importante nécrose centrolobulaire avec début d'organisation et de cicatrisation aboutissant à la formation de foyers fibreux. Il existe d'importants infiltrats inflammatoires dans les zones centro-lobulaires nécrosées et dans les espaces portes. L'aspect est celui d'une hépatite subaigüe cirrhogène (Pr Cazal).

Comme il arrive souvent en pareil cas, les éléments dont disposent les auteurs ne permettent donc pas de conclure de façon formelle à l'étiologie infectieuse, virale, ou toxique de cet ictère et des anomalies histologiques hépatiques.

On peut noter cependant que, cliniquement et biologiquement, il s'est agi, non d'un ictère grave, mais d'une poussée subaigüe d'hépatite, que la reprise du traitement a été bien tolérée et n'a pas influencé le taux des transaminases (malgré l'accentuation des lésions anatomiques). Ces faits, ainsi que certains caractères histologiques (nombreux infiltrats inflammatoires, absence de stéatose, fibrose débutante) incitent à penser plutôt à une affection virale.

ESSAIS CLINIQUES DU THIOAMIDE DE L'ACIDE ALPHA-
PROPYL-ISONICOTINIQUE (I32I Th) DANS LE TRAITEMENT DE LA
TUBERCULOSE HUMAINE, TOLERANCE, TOXICITE COMPAREES A CELLES
du (I3I4 Th).

(a propos de 21 cas traités pendant 2 mois et de 70 cas traités pendant 3 mois).

C.Chambatte, J. Kermarec, G.Haguenauer, G.Page & J.F.Bach(Paris).

-:-:-:-

L'étude a porté sur 91 malades, répartis en 2 groupes et recevant chacun 1 g. de I32I Th par jour.

La tolérance hépatique fit l'objet d'une particulière attention, tant technique que biologique.

Sur le plan clinique, aucune manifestation pathologique ne fut constatée, orientant indiscutablement vers une atteinte hépatobiliaire, bien qu'une dizaine des malades fussent des éthyliques ou aient présenté des antécédents d'hépatite virale.

Aucun ictère n'a été observé chez les malades traités, pendant deux mois (21 cas) ou 3 mois (70 cas) par le I32I Th, et la recherche systématique de mois en mois, des sels et des pigments biliaires s'est montrée constamment négative.

Du point de vue biologique, de nombreux examens ont exploré systématiquement les différents aspects de la fonction hépatique avant le traitement et au cours du traitement par le I32I Th. Il est important de donner le détail des explorations pratiquées et de leurs résultats.

a) - le dosage du cholestérol sanguin et la mesure du taux d'estérification du cholestérol n'ont permis aucune constatation anormale.

La valeur moyenne du rapport cholestérol estérifié sur cholestérol total, calculée sur 59 cas, est restée remarquablement fixe tout au long du traitement :

- Moyenne avant traitement.....0,69
- Après 1 mois 1/2 de traitement.....0,68
- Après 3 mois de traitement.....0,68.

b) - Les taux de prothrombine et des éléments du complexe prothrombinique, proconvertine et proaccélérine, vérifiés également à trois reprises chez 50 malades, n'ont présenté aucune variation. pouvant être considérée comme pathologique.

.../...

c) - les réactions sérologiques entrant dans le cadre des "tests d'inflammation" se sont montrées négatives chez les 75 malades pour qui elles purent être pratiquées avant le traitement, au milieu du traitement et à la fin du traitement.

La réaction de Mac Lagan au thymol donna 5 fois un chiffre supérieur à 30 unités Vernes en fin de traitement. Il s'agissait de sujets présentant tous, par ailleurs, une exploration fonctionnelle hépatique normale. Pour l'ensemble des malades, la moyenne passa de 22 à 15 unités Vernes au cours du traitement.

Les résultats du test de Gros restèrent absolument stables, la valeur moyenne trouvée chez les 75 malades passant de 1,9 à 2ml.

Le test de Hanger se positiva, au cours du traitement, chez deux malades dont les autres examens biologiques restèrent normaux. Il se négativa, par contre, 7 fois, ce qui enlève aux deux autres cas, toute signification.

d) - Le dosage de la bilirubinémie totale fut réalisé chez 55 malades avant et après traitement. Le chiffre constaté initialement ne se modifia chez aucun d'entre eux.

e) - l'étude du taux de phosphatases alcalines n'a pas montré non plus d'élévation pathologique témoignant d'une atteinte hépatique, cellulaire ou obstructive. Aucune phosphatasémie supérieure à 6 unités Bodansky n'a été constatée en cours de traitement chez les 55 malades qui firent l'objet de dosages comparatifs.

Au contraire, il a été noté dans l'ensemble des cas, une diminution du taux des phosphatases alcalines, diminution que les calculs statistiques ont montré significative dans les meilleures conditions. Les moyennes du taux des phosphatases alcalines furent, en effet, de 3,07 avant le traitement, de 2,6 après un mois et demi, de 2,15 après trois mois.

f) - Un dosage des protides et une électrophorèse furent pratiqués chez 44 malades de la 2^{ème} série avant le traitement, au 45^e et au 90^e jour. Ils n'ont montré aucune anomalie statistiquement valable. Les valeurs moyennes du taux des protides totaux, de l'albumine et des différentes fractions globuliniques n'ont subi

.../...

aucune modification ainsi que le montre le tableau ci-dessous :

	Moyenne avant traitement.	Moyenne après 1 mois 1/2.	Moyenne après 3 mois.
:Taux des protides:	72,5 g.	71,5 g.	71 g.
:Taux albumine....:	52,4 %.	52 %	55,7 %
:Taux y-globulines:	21, %.	22 %	21, %

g) - Etude des transaminases : un dosage des transaminases oxalo-acétiques (SGOT) et glutamo-pyruviques (SGPT) a été réalisé dans les mêmes conditions chez 86 malades dont 65 appartiennent à la 2ème série et 21 entrent dans l'étude "double aveugle".

Le taux des SGOT n'a pas subi de fluctuation notable et les trois contrôles habituels ont donné les valeurs moyennes suivantes pour la 2ème série :

- Avant traitement..... 12 unités,
- Après 1 mois et demi.... 12,2 unités,
- Après trois mois..... 14 unités.

Deux malades présentèrent une élévation nette des SGOT :

- chez le 1er, le taux passa de 4 à 67 unités; avec une élévation parallèle des SGPT;
- chez le 2ème, il passa de 6 à 14 unités après un mois et demi de traitement. Il y eut des modifications analogues de la courbe des SGPT; tous les autres tests fonctionnels hépatiques étaient strictement normaux chez ces 2 malades en dehors d'une urobilinurie transitoire constatée dans le premier cas.

L'étude des SGPT était plus intéressante et chez ces 2 malades le taux des SGPT a légèrement dépassé le chiffre de 50 unités, qui peut être considéré comme normal.

Chez 5 autres malades auxquels il a été ajouté un cas isolé de la première série, le taux des SGPT est devenu sous traitement plus franchement anormal pouvant atteindre, en fin de traitement, jusqu'à 150 à 200 unités. Il est très important de souligner qu'il ne fut constaté chez ces 5 malades aucun signe clinique de

.../...

lésion hépatique (cf. tableau ci-dessous).

N ^{os} des obser: vations.	S.G.P.T. avant traitement.	Au cours du traitement.	En fin de traitement.
25	15	10	186
44	10	22	150
52	23	58	260
66	14	31	100
14	21	41	130
5 cas léré série.	11	65	200

Aucun des sujets chez qui fut constatée, en fin de traitement, une élévation du taux des transaminases ne présenta d'autre perturbation des tests fonctionnels hépatiques.

Tous les autres tests étaient normaux et il n'y eût, en particulier, chez aucun d'entre eux, de modification du taux de prothrombine et des éléments de complexe prothrombique, ni d'élévation du taux des phosphatases alcalines.

Il est difficile, dans ces conditions, d'interpréter avec certitude cette élévation isolée du taux des transaminases glutamopyruviques. Il faut tenir compte de la particulière sensibilité des variations des SGPT et de l'intervention possible d'autres facteurs sans rapport avec une éventuelle toxicité du I32I Th vis-à-vis du parenchyme hépatique. Mais au cours de l'étude du I32I Th, il a été observé 5 cas typiques ou pauci-symptomatiques, d'ictère d'origine virale chez les malades recevant un traitement antibacillaire triple classique ou ne recevant pas de tuberlostatiques. On peut donc se demander si cette élévation isolée des SGPT, constatée chez 6 malades recevant du I32I Th, ne représente pas la seule traduction biologique d'une atteinte virale fruste du parenchyme hépatique. Il est regrettable qu'il n'ait pu être tenté de le vérifier en reprenant, à titre de contre-épreuve, l'administration du I32I Th après retour à la normale du taux des transaminases.

De cette revue, longue bien qu'incomplète, nous voudrions essayer de dénêler quelle peut être dans la survenue de ces altérations hépatiques la responsabilité au Prothionamide, des drogues associées, du terrain ou de l'hépatite virale de rencontre.

Une hépato-toxicité au Prothionamide ne saurait surprendre puisque ce caractère est accentué pour des dérivés voisins tels que l'éthionamide.

Les arguments cliniques en faveur de l'hépatotoxicité au Prothionamide sont de valeur très inégale. L'apparition d'un ictère ne peut incriminer que faiblement le Prothionamide car ce médicament n'est, en pratique, jamais donné seul et le même reproche a déjà été fait aux médicaments qu'on lui associe (P.A.S. - I.N.H...).

L'aggravation des troubles digestifs qui précède, dans la grande majorité des cas, l'apparition de l'ictère, peut s'interpréter aussi bien comme la sommation de phénomènes d'intolérance au Prothionamide et des premiers signes d'une hépatite virale, que comme les signes précurseurs d'une hépatite toxique.

L'amélioration des troubles digestifs dès l'arrêt du Prothionamide peut avoir la même explication.

La régression de l'ictère dès l'arrêt de la thérapeutique est un argument de plus de valeur, encore que là aussi la coïncidence puisse exister et que, d'autre part, la thérapeutique puisse être reprise plus tard sans aggravation des troubles.

L'hépatotoxicité peut s'objectiver en raison des hautes doses administrées et de la déficience générale des sujets traités (beaucoup ont déjà une cirrhose éthylique en début de traitement).

Nous remarquons également que les ictères peuvent survenir aussi bien au bout d'une quinzaine de jours de traitement qu'au bout de plusieurs mois; or, dans l'hypothèse d'une intoxication, la fréquence des accidents devrait croître avec la durée d'exposition au risque : pour le Prothionamide, le facteur d'intolérance semble être de premier plan.

.../...

Nous remarquons aussi que l'hépatite observée est le plus souvent du type dit d'hypersensibilité avec des signes biologiques de cytolyse hépatique, (augmentation des transaminases) et d'inflammation (Hanger et Mac Lagan + + +).

Les examens de laboratoire sont trop nombreux pour les détailler. Cependant, le taux des transaminases, qui est le plus souvent mis en avant, indique le degré de nécrose d'un parenchyme rien d'autre, mais c'est un examen essentiel.

Un taux très élevé signe l'atteinte hépatique et il est souvent accompagné d'une augmentation du fer sérique.

De cette étude, on peut également déduire que le passé du malade, son terrain, n'interviennent pas d'une façon absolument déterminante dans tous les cas pour expliquer les signes d'intolérance et les manifestations biologiques : on est surpris de constater que des malades en apparence tarés peuvent tolérer la médication.

Notre analyse nous conduit à conclure qu'on ne saurait priver les malades aux antécédents hépatiques chargés, de I32I Th, qui est une médication d'une haute efficacité.

Rien en effet, à priori, ne permet de dire que ces malades ne supporteront pas ces médications.

En d'autres termes, la tolérance clinique et l'hépto-toxicité biologique sont quasiment imprévisibles.

Evidemment, il ne saurait être question de tenir pour sans intérêt l'analyse des antécédents de ces malades, ne serait-ce que parce qu'on les fera bénéficier d'une surveillance particulièrement attentive et qu'on leur attribuera un régime alimentaire adéquat après les avoir sevrés de tout toxique alcoolique.

AUTEURS	Nombre: de Mal.	Durée : Doses : trait.	Date : Ictère : appar.	Age : malad.	Doses : reques.	Evolu- tion.
BARIETY	100	lg : 3mois	0	-	-	-
BROUET	36	lg : 9mois	1	24éj.	50 ans : 24 g.	ded. in : suf. hép aigüe.
BROUET	29	lg : 3mois	4	52éj. : 54 ans : 60éj. : 50 ans : 73éj. : 17 ans : 84éj. : 51 ans :	52 g. : 60 g. : 73 g. : 84 g. :	Evolu- tion : favors : ble.
BROUET	65	500 mg : 3mois	1	21 j. après arr. du Trait.	55,5g	
BRUN	35	750 mg : -	0	-	-	-
CHAMBATTE	91	1 g : 3mois	0	-	-	-
FREOUR	36	750 mg : -	0	-	-	-
LALLEMAND	89	? : ?	1	-	-	-
LENOBLE	18	500 mg : 2mois	3	55éj. : 20 ans : 10éj. : 40 ans : - : 71 ans :	27 g. : 5 g. :	favo- rable
LESOBRE	39	500 mg : -	1	-	-	-
MARTIN- LALANDE.	238	- : -	12	-	-	-
MOLINA	200	500 mg : -	5	-	-	-
MOLINA	100	500 mg : -	1	30éj.	60 ans : 15 g.	favor.
MOLINA	124	750 mg : -	3	30éj. : 150éj. : 240éj. :	- : - : - :	22,5g : 112,5g : 180 g. :
OLLAGNIER	62		3	120éj. : 59 ans : 45éj. : 23 ans : 90éj. : 21 ans :	60 g. : 22,5g : 45 g. :	rég. 8j. " 15j. " 15j.
SOMNER		500 mg : 10mois	1	-	26 ans	-
VIDAL	18	lg : 4mois	1	90éj.	56 ans : 90 g.	pas d' accid. ap. rep. traitem

-- C O N C L U S I O N --

Nous avons eu l'occasion de suivre, à l'Hôpital St-Antoine, dans le service du Dr CONTE, un malade tuberculeux traité par le prothionamide, et ictérique.

Le Dr CAROLI nous a confié également un cas d'hépatite ictérique grave chez un malade traité de même par le prothionamide, qui a heureusement guéri sans séquelles.

Nous avons retrouvé, d'autre part, dans la littérature, 37 autres observations d'ictères chez des malades traités par le prothionamide.

Sur les 39 Observations étudiées, (37 de la littérature plus 2 personnelles), deux malades sont morts dans un tableau d'insuffisance hépatique aigüe; les 37 autres ont guéri sans séquelles apparentes.

L'allure clinique de ces ictères est très semblable à celle des hépatites virales :

- une phase prodromique pratiquement constante,
- un ictère peu intense, cutané, unique,
- des SGOT plus élevées que les SGPT,
- des phosphatases alcalines modérément élevées,
- des tests de flocculation toujours perturbés.

Les ictères surviennent généralement entre 3 semaines et 3 mois de traitement.

Nos deux cas personnels, eux, sont survenus, le 1er au bout de 16 mois, le second au bout de 7 mois de traitement par prothionamide.

L'évolution de ces ictères se fait presque toujours assez rapidement (en 8 à 15 jours) après suspension de la thérapeutique et sans séquelles.

- Notre malade de 35 ans est mort après 6 jours d'ictère avec des lésions nécrotiques importantes; ce malade que nous avons pu suivre était un noir, non taré, non alcoolique.

.../...

- Le deuxième cas mortel était un malade du Dr BROUET, taré et gastrectomisé.

Comme toujours avec les accidents de la thérapeutique, il est souvent difficile d'affirmer formellement les responsabilités du prothionamide dans la genèse de ces ictères.

En effet, la fréquence des hépatites virales est relativement grande chez les tuberculeux qui reçoivent aussi de nombreuses injections.

Cependant, d'après les statistiques de MARTIN-LALANDE, la proportion des ictères chez des malades traités par le prothionamide approche 2 %, ce qui est beaucoup.

D'autre part, certains auteurs, (Bariéty, Brouet, Chambratte, Lallemand, Lesobre, Martin-Lalande, Molina, Ollagnier), se sont attachés à l'étude systématique complète des épreuves biologiques hépatiques et, en particulier, des transaminases et des phosphatases alcalines chez des malades traités par le prothionamide.

Il semble que l'élévation des transaminases soit un test d'alarme qui, si elle se prolonge à plusieurs taux successifs, doit entraîner la suspension ou la diminution des doses thérapeutiques.

-:-:-:-

B I B L I O G R A P H I E

1) - ALBOU Pierre.

"Hépto-toxicité éventuelle du I32I Th chez des sujets fragiles".
-Thèse - Paris 1967 - n° 350.

2) - BARIETY M., COURY, Ch.

"Médicaments anti-tuberculeux dits de "relais".
-Soc.Méd.hop.Paris 1965, II6 n°15.

3) - BARIETY, RULLIERE, HAIAT.

"Le I32I Th : incidents observés : toxicité ou coïncidence?"
-Revue de tuberculose 1966 - 30 n°2-3 (205-218).

4) - BARIETY - RULLIERE, HAIAT.

"Le I32I Th - Expérience de 100 cas".
-Revue de tuberculose 1966-30 -n°4 (361-372).

5) - BENHAMOU, J.P. BERTHELOT, P. FAUVERT R.

"Lésions hépatiques d'origine médicamenteuse"
-Revue du Praticien 1962 - n°6 - (583-590).

6) - BERTHELOT, P.SICOT, C.BENHAMOU, J.P.FAUVERT, R.

"Hépatites médicamenteuses : considérations générales".
-Revue française d'études cliniques et biologiques 1965 n°1,
Vol. X. (39-45).

7) - BERTHELOT, P. SICOT, C. BENHAMOU, J.P. FAUVERT, R.

"Hépatites médicamenteuses : étude analytique des médicaments responsables".
-Revue française d'études cliniques et biologiques, 1965, n°2. Vol. X

8) - BRITISH Tb.Ass.LONDON.

"A comparison of toxicity of Prothionamide and éthionamide"
-Tubercle - 1968 - 49 - 2 (125-135).

9) - BROUET, G.

"Side effects of antitubercular chemotherapy, Physiopathology-déductions".
-Acquisitions médecine Récentes 1964 (I39-I53).

10) - BROUET, G.

"Effets secondaires des médicaments antituberculeux dits de relais".
-Soc.Méd.hop.Paris 1965 - 116 n°15 (I627-I632).

- 11) - BROUET, G. CHEVALLIER, NEVOT, NEEUSMITH.
 "Etude clinique complémentaire du I32I Th"
 -Revue tuberculose - 1965 - 29 - n°23 (133-158).
- 12) - BROUET, CHEVALLIER, NEVOT.
 "Etude préliminaire du I32I Th dans la tuberculose pulmonaire commune de l'homme".
 -Revue tuberculose - 1962 - 26 - n°12 (1187-1203).
- 13) - BRUN, REVOL, MOULINIER, QUENEAU.
 "Etude clinique sur la tolérance du I32I Th au cours de la tuberculose pulmonaire".
 -Marseille médical 1966-103 - n°11 (795-799).
- 14) - CACHIN.
 "Hépatites toxiques médicamenteuses et par auto-immunisation".
 -E.M.C. Foie - Pancréas - 70I5 (13-50).
- 15 - CACHIN.
 "Ictères d'origine thérapeutique".
 -Cahier - Coll.Méd.Hop.Paris Oct.67 - n° 11.
- 16) - CAROLI J.
 "Ictères médicamenteux".
 -Actual.Gastroent.Hôtel-Dieu, Mars 1966 - 2 - 455 - 8.
- 17) - CAROLI, J. OPOLON, P.
 "Hépatites cholostatiques médicamenteuses".
 -Revue Praticien 1968 - XVIII - n°15.
- 18) - CARTRON, Jeannine,
 "La culture de lymphocytes"
 -Hôpital St-Antoine - Paris, Rapport C.D.T.S.I968.
- 19) - CHAMBATTE, KERMAREC, PAGE, BACH.
 "Essais cliniques du I32I Th dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Tolérance et toxicité viscérale comparées à celles du I32I Th".
 -Revue tuberculose - 1965 - n° 1 (33-48).
- 20) - COTTIN,S.BERNARD,S.LECAM,M.DUBIN,JC.
 "An experimental Study of the mécanismes of action of éthionamide and prothionamide on the liver celluls".
 -Revue tuberculose 1968 - 32 - 1 - (59-72).
- 21) - COTTIN,J. COZAN,R.VERAN,P.
 "A propos des ictères de l'éthionamide".
 -le Poumon et le Cœur - 1964 - n° 5 (303-318).

22) - DARIOTIS, A.

"Les ictères chez les tuberculeux".

-Thèse Paris, 1962, n°205.

23) - DELANDE, A. ALBAUDE, J.L.

"Les nouveaux antituberculeux".

-Conc.Méd.1969 - 91 - 3 (429-435).

24) - DE VOOGO.

"Quelques réflexions sur les ictères et les hépatites au cours de la chimiothérapie antituberculeuse".

-Clermont-Médical - 1964 - 56 (I83-I87).

25) - DUBOST, FOURNEL, GANTER, JULOU, CAVILLE, MYON, PASCAL.

"Produits I321 Th et I314 Th - Toxicité aigüe et toxicité à terme (3 mois).

-Rapport d'expertise pharmacologique et toxicologique.

26) - FREOUR, P. et NACEF, T.

"Etude comparée du I314 Th et du I321 Th associés à Isoniazide et Streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire commune".

-Le Poumon et le Coeur, 1967 - T.XXIII, n°1.(79 à 89).

27) - GAUTHIER, BENHAMOU, DESTAINGE.

"A propos de 8 cas d'ictères apparus après traitement à la Streptomycine".

-Bull.Soc.Méd.Hôp.Paris 1969- 65-N°23-24.

28) - GAUTHIER, GERCLAMI, CAMATE.

"Hépatites médicamenteuses".

-Marseille médical - Janv.68 - n°1.

29) - GERBEAUX, J. BACULARD, A.

"Incidents et accidents du traitement par l'éthionamide chez l'enfant : 4 cas d'ictères".

-Bull.Soc.Méd.Hôp.Paris,1963,N°I8-II4-673.

30) - GIRARD, M.

"Hépatites cytolytiques d'origine médicamenteuse".

-Rev.praticien 1968 - XVIII - n°I5.

31) - GERRAIN.

"Notre expérience du I321 Th".

-Poumon et Coeur 1966 - 22 - n° 6 - 670.

32) - GUILLERMAND, J.

"Nouveaux tuberculostatiques - Isoxyl et I321 Th".

-Rev.Prat.1965 - 15 - n°9 - 4230.

33) - JIMENES-ACEVES-ISUBAKI-MENDEZ.

"Le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique par la prothionamide".

-15^e congrès Panaméricain de la tuberculose. Buenos-Aires, Octobre 1966.

34) - LALLEMAND, M. BOUTIN, OHRESSER, GRATECOS.

"A propos du I32I Th. Monothérapie chez 20 malades.

Etude de la tolérance chez 89 malades".

-Marseille médical 1966 - I03 - N°II (807-814).

35) - LALLEMAND, M. DUMON G. GRATECOS. L. OHRESSER Ph. HEUILLET G.

"Note sur l'utilisation thérapeutique de la prothionamide".

-Poumon et Coeur - 1966 - n°I2 (669-670).

36) - LENOBLE L.

"Contribution à l'étude de la tolérance hépatique et rénale du I32I Th. administré en perfusion en monothérapie".

-Thèse 1967 - Marseille - n°279I.

37) - LESOBRE, R. ET COLL.

"Hépto-digestive tolérance toprothionamide".

-Ann. Biol. Clin. Paris Juin 68 - 26 (681-688).

38) - MARCHE J. BROUET G.

"Les complications d'ordre métabolique et endocrinien produites par la chimiothérapie antibacillaire".

-Rev. Tuberculose - 1964 - 28 - I -(5à 76).

39) - MARTIN LALANDE, JAUBERTIE, DJEBBAR.

"Etude clinique et biologique de la tolérance au tuberculostatique I32I Th - Tolérance à long terme, tolérance comparée avec I3I4 Th. employé préalablement ou successivement (238 cas".

-Rev. tuberculose - 1966 - N°I2 (I233-I244).

40) - MIGUERES J. LAYSSOL M. JOVER A.

"Bilan à court terme de 35 cas de tuberculose pulmonaire traités par I32I Th".

-Soc. de Pneumophytisio. du Sud-Ouest - mai 1965.

41) - MIGUERES JJ. JOVER A.

"Etude clinique du I32I Th administré par voie veineuse dans le traitement de la tuberculose. Tolérance générale -

- Tolérance neuropsychique (76 observations)".

-Rev. Tub. 1968 - 32 - 7 (949 - 960).

42) -- MOLINA, Cl. BRUN, LALLEMAND, GERMAIN.

"Antibiotiques antituberculeux nouveaux : étude du I32I Th".

-Poumon et Coeur 1966 - 6 - (663-670).

43) - MOLINA, Cl. CHEMINAT, J.C. PETIT R.

"La place des thioamides dans le traitement de la tuberculose pulmonaire : Rôle du I32I Th".

-Sem. des Hôp. 42 - n°2 (99-105) 1965.

44) - MOLINA Cl. SIROT, J. CHEMINAT, J.C. PETIT R.

"Le I321 Th dans la tuberculose pulmonaire".

-Rev. Tub. 1964 - 28 - n°12 (1261-1288).

45) - MOLINA Cl. CHEMINAT, J.C.

"Troubles endocriniens au cours de la chimiothérapie anti-tuberculeuse".

-Poumon et Coeur 1964 - n°2 - p.355.

46) - OLLAGNIER C. PERRIN L.F. VALLON C.

"Etude clinique d'un nouveau tuberculostatique : le prothionamide (I32I Th)".

-Lyon médical - mai 1966 - n°2.

47) - OPOLON P. CAROLI J.

"Hépatites cholestatiques médicamenteuses"

-Rev. Int. Hépatologie - 1964 - 14 (93-136).

48) - ORREGO-PUELMA H. NAZAR, J.A. ZAMORANO F. FONTECILLA O.

"Le Prothionamide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire".

-France méd. Nov. 67 - 30 - n°9 - 449 - 454.

49) - POMMEREUIL M.

"Contribution à l'étude du thioamide de l'acide alpha, propyl-isonicotinique du I32I Th dans le traitement de la tuberculose pulmonaire".

50) - PETIT R.

"Les tendances actuelles de la chimiothérapie antituberculeuse - Place des thioamides".

51) - RAPPORT D'EXPERTISE.

"Etude toxicologique du I32I Th".

-BARGETON - PARIS - Août 1964.

52) - RIFFAT, BRUN, VIALIER, KALB.

"Les ictères au cours du traitement par le P.A.S.

-Lyon médical - 1951 (185 - 349).

53) - SICOT C.

"Hépatites toxiques"

-Thèse Paris - 1966 - n° 396.

54) - SICOT C. BISMUTH C. FREJAVILLE J.P. BERTHELOT P.RUEFF.B.

"Hépatites toxiques".

-Rev.Franç.Et.Clin.et Biol.1969-XIV-(192-212).

55) - SOMMER A.R. BRACE. A. A.

"Changes in serum transaminases one to prothionamide".

-Tuberc.1967 - 48/2 (137-145).

56) - TAQUET A. FOISSAC. GEGOUX Ph. LELIEVRE G.

"Etude clinique de l'hépatotoxicité de I3I4 Th".

-Lille Médical 1965 - 10 - n°2 (156-165).

57) - VIDAL, FOURCADE, MICHEL, GUIN.

"Nos premiers résultats dans l'utilisation du I32I Th.dans le traitement de la tuberculose pulmonaire".

-Marseille médical - 1966 - n°II - 103 (801-806).

58) - WROBLEWSKI.

"The clinical significance of transaminases activities of serum".

-Amér.J. Méd. 27. 911 (1949).

-:-:-:-:-

Vu, le Président de thèse

Vu, le Doyen de la Faculté

M. CONTE

J. LOYGUE

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET.

